

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 1 2015
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 5
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
(двухлетний)
РИНЦ – 0,630

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 21.04.2015

Формат 60х90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Митронова Л.М.
Корректор
Кошелева Ж.В.

Усл. печ. л. 27,13.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2015/1
Подписной индекс
33297

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.
д.б.н., профессор Юров Ю.Б.
д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.
к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Дмитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Химические науки

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Бичурин М.И. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Бошенятов Б.В. (Москва)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

Геолого-минералогические науки

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

д.филол.н., профессор Гаджихамедов Н.Э. (Дагестан)

Физико-математические науки

д.ф.-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 1 2015
Part 5
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*

Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*

Bichurin M.I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*

Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Chemical sciences

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)	Ershina A. (Kazakhstan)	Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)	Kobzev D. (Switzerland)	Novikov A. (Ukraine)
Babayev N. (Uzbekistan)	Ktshanyan M. (Armenia)	Rahimov R. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)	Lande D. (Ukraine)	Romanchuk A. (Ukraine)
Datskovsky I. (Israel)	Makats V. (Ukraine)	Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Garbuz I. (Moldova)	Miletic L. (Serbia)	Usheva M. (Bulgaria)
Gleizer S. (Germany)	Moskovkin V. (Ukraine)	Vasileva M. (Bulgaria)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АРТЕРИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ	
<i>Ананьев В.Н.</i>	891
ФАКТОРЫ РИСКА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ РОССИЙСКИХ ПЕНСИОНЕРОВ	
<i>Арстангалиева З.Ж., Чернышкова Е.В., Андриянов С.В., Масляков В.В.</i>	896
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ	
<i>Архипова Э.В., Етобаева И.Г., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г.</i>	901
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФИТОСБОРОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	
<i>Баишатов С.А., Фархутдинов Р.Г., Гильмутдинова Л.Т., Маракаева Е.А.</i>	903
АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНОЙ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ОБРАЩЕНИЙ В СВЯЗИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ	
<i>Бутова В.Г., Рамазанова С.С.</i>	908
НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ПРЕДИКЦИИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ	
<i>Буштырев В.А., Чернавский В.В., Землянская Н.В., Алексеева Н.Е., Бекеев К.В., Шарапов О.М., Баринаева В.В.</i>	912
КОМПЛЕКСНАЯ ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
<i>Воронков А.В., Поздняков Д.И., Воронкова М.П.</i>	915
ВЛИЯНИЕ МОНОМЕРОВ КОМПОЗИТНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК КРОВИ	
<i>Гильмияров Э.М., Радомская В.М., Гильмиярова Ф.Н., Мякишева Ю.В., Быков И.М., Доменюк Д.А., Гильмиярова И.Е., Свечникова М.В., Волков Е.Д., Филиппова М.Д.</i>	920
СИСТЕМА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ	
<i>Гладкова Е.В., Федонников А.С., Царева Е.Е., Моисеев Е.П., Карякина Е.В., Персова Е.А., Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Пучиньян Д.М.</i>	925
ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И БИОИМПЕДАНСНЫХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА СВФУ	
<i>Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Петрова П.Г.</i>	929
БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
<i>Дзугкоев С.Г., Можяева И.В., Маргиева О.И., Тедтеева А.И., Отиев М.А., Дзугкоева Ф.С.</i> ...	933

АНАЛИЗ ПОТОКА УРГЕНТНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ <i>Духанина И.В., Багателья З.А.</i>	938
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСПЕШНОГО ИСХОДА ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА <i>Зазулина Я.А., Самыкина О.В., Миннигулова Г.М., Мельников В.А.</i>	941
ДОЛЖНЫ ПОТРЕБИТЕЛИ КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ НАПИТКОВ ЗНАТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКУ КОФЕИНА? <i>Зайцева О.Е.</i>	946
ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ЯЗЫКА С ОТСУТСТВИЕМ И НАЛИЧИЕМ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВОВ <i>Златник Е.Ю., Светицкий П.В., Новикова И.А., Нистратов Г.П., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Ульянова Е.П., Закора Г.И., Селютина О.Н.</i>	953
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ОТСРОЧЕННОЙ НЕЙРОРАФИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА <i>Иванов А.Н., Шутров И.Е., Нинель В.Г., Коршунова Г.А., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.</i>	958
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Киселева Е.В., Спирин Н.Н.</i>	962
РОЛЬ АНТИЛАКТОФЕРРИНОВОЙ АКТИВНОСТИ В АДГЕЗИИ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ <i>Коршенко В.А., Черепихина И.Я., Якушева О.А., Алексеева Л.П.</i>	967
ГНОЙНЫЙ ИЛЕОПСОИТ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ <i>Кочетов Г.П., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л.</i>	972
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ <i>Кривошеков Е.П., Боклин А.А., Ельшин Е.Б., Дмитриева И.А.</i>	975
СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ПЛАСТИКЕ ПУПОЧНЫХ И ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ <i>Кривошеков Е.П., Григорьев С.Г., Молчанов М.А., Григорьева Т.С.</i>	980
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА <i>Кулабухова И.С., Елисеева Л.Н., Хуако М.Ш., Малхасян И.Г., Басте З.А.</i>	984
ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА <i>Кухаренко А.Е., Щелчкова Н.А., Ловцова Л.В., Гравель И.В., Лапишин Р.Д., Бабаев А.А., Гаврилова Н.А., Мухина И.В.</i>	988

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДОЗИМЕТРИИ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА

Малков А.Б., Винник Ю.С., Якимов С.В., Волошенко Е.В.,
Сергеева Е.Ю., Теплякова О.В. 993

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ (КД)

Матвеева Л.И. 999

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА ТЕРРИТОРИИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Нагапетян Н.Т., Феоктистов Я.Е. 1004

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TGFB₁-25ARG>PRO НА ЭКСПРЕССИЮ РОСТОВОГО ФАКТОРА TGFB₁ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Мироманов А.М., Гусев К.А., Мироманова Н.А. 1008

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РЕАЛЬДИРОНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Мухаметзянова А.Я., Батракова К.В. 1013

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ И СИНДРОМА ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Оленская Т.Л., Коневалова Н.Ю., Губарев Ю.Д., Козлов К.Л.,
Бирюкова И.В., Печерская М.С. 1019

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Петров С.Б., Сенников И.С., Петров Б.А. 1025

ПРОТЕОМНЫЙ СПЕКТР ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. 1029

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОКСАКИ А ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Щербаков И.Т., Исаева Е.И.,
Бондарева А.В., Горелов А.В. 1033

ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Сазанова Г.Ю., Власова М.В., Долгова Е.М., Раздевилова О.П. 1038

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ КОКСАРТРОЗОМ С ДЕФОРМАЦИЕЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Тряпичников А.С., Щурова Е.Н., Чегуров О.К., Долганова Т.И. 1042

ВОЗМОЖНОСТЬ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ СРОКОВ НЕОБХОДИМОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Чехонацкий А.А., Чехонацкий И.А., Выгодчикова Г.Ю., Ульянов В.Ю. 1046

АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА <i>Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д.</i>	1052
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ХИМИЧЕСКИХ И НЕФТЕХИМИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Юсупова Н.З., Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Хайруллина Л.Р., Гиниятуллина Л.А.</i>	1055

Научный обзор

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН <i>Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Соловьева Н.С., Зувев А.П.</i>	1061
ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА <i>Камилов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М., Разумная Ф.Г., Муфазалова Л.Ф.</i>	1065
РАК ЖЕЛУДКА: ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА <i>Наумова Л.А., Осипова О.Н.</i>	1072
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	1080

CONTENTS

Medical sciences

CHANGING THE QUANTITY AND SENSITIVITY ADRENOCEPTOR ARTERIES IN DIFFERENT PERIODS OF COLD ADAPTATION <i>Anan'ev V.N.</i>	891
RISK FACTORS OF HEALTH PRESERVATION FOR RUSSIAN PENSIONERS <i>Arstangalieva Z.Z., Chernyshkova E.V., Andriyanov S.V., Maslyakov V.V.</i>	896
«THYREOTON» PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY FOR EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM <i>Arkipova E.V., Etobayeva I.G., Shantanova L.N., Mondodoev A.G.</i>	901
PHARMACOLOGICAL EFFECTS COMPARATIVE STUDY OF PLANT COLLECTIONS RECOMMENDED FOR DISEASES OF THE GALLBLADDER AND LIVER TREATMENT <i>Bashkatov S.A., Farkhutdinov R.G., Gilmudina L.T., Marakaeva E.A.</i>	903
ANALYSIS OF OUTPATIENT OBSTETRIC CARE: DYNAMICS OF THE STRUCTURE OF APPEALS IN CONNECTION WITH INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE GENITAL ORGANS <i>Butova V.G., Ramazanova S.S.</i>	908
NON-INVASIVE METHOD OF PREDICTION OF SEPTIC COMPLICATIONS IN NEWBORNS <i>Bushyrev V.A., Chernavskiy V.V., Zemlyanskaya N.V., Alekseeva N.E., Bekeev K.V., Sharapov O.M., Barinova V.V.</i>	912
COMPREHENSIVE VALIDATION ASSESSMENT OF A NEW METHODOLOGICAL APPROACH TO THE STUDY OF PHYSICAL AND MENTAL STRAIN IN THE EXPERIMENT <i>Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Voronkova M.P.</i>	915
INFLUENCE MONOMERS OF DENTAL COMPOSITES ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF BLOOD CELLS <i>Gilmiyarov E.M., Radomskaya V.M., Gilmiyarova F.N., Myakisheva Y.V., Bykov I.M., Domenuk D.A., Gilmiyarova I.E., Svechnikova M.V., Volkov E.D., Filippova M.D.</i>	920
THE SYSTEM OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL ESTIMATION OF BONE TISSUE METABOLISM <i>Gladkova E.V., Fedonnikov A.S., Tsareva E.E., Moiseev E.P., Karyakina E.V., Persova E.A., Babushkina I.V., Mamonova I.A., Puchinian D.M.</i>	925
SEXUAL FEATURES OF THE BODY COMPONENTS AND BIO-IMPEDANS PARAMETERS OF THE STUDENTS OF MEDICAL INSTITUTE NEFU <i>Guryeva A.B., Alekseeva V.A., Petrova P.G.</i>	929
BIOCHEMICAL RISK FACTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE BACKGROUND OF INTOXICATION CADMIUM SULFATE IN THE EXPERIMENT <i>Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Margieva O.I., Tedtoeva A.I., Otiev M.A., Dzugkoeva F.S.</i>	933
FLOW ANALYSIS FOR URGENT SURGICAL PATIENTS WITH DISEASES OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS <i>Dukhanina I.V., Bagatelija Z.A.</i>	938

THE POSSIBILITIES OF SUCCESSFUL OUTCOME PREDICTION OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER PROGRAM <i>Zazulina Y.A., Samykina, O.V., Minnigulova G.M., Melnikov V.A.</i>	941
HAVE TO KNOW CONSUMERS OF CAFFEINATED BEVERAGES ABOUT PHARMACOKINETICS OF CAFFEINE? <i>Zaytseva O.E.</i>	946
FACTORS OF LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSA AND TONGUE CARCINOMA WITH ABSENCE AND PRESENCE OF REGIONAL METASTASES AND RECURRENCES <i>Zlatnik E.Y., Svetickiy P.V., Novikova I.A., Nistratov G.P., Aedinova I.V., Volkova V.L., Bauzhadze M.V., Uljanova E.P., Zakora G.I., Seliutina O.N.</i>	953
THE INVESTIGATION OF MICROCIRCULATORY CHANGES IN THE CONTEXT OF SCIATIC NERVE DELAYED NEURORRHAPHY IN EXPERIMENTAL CONDITIONS <i>Ivanov A.N., Shutrov I.E., Ninel V.G., Korshunova G.A., Puchin'yan D.M., Norkin I.A.</i>	958
NEUROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH THYROID PATHOLOGY <i>Kiseleva E.V., Spirin N.N.</i>	962
ROLE OF ANTI-LACTOFERRIN ACTIVITY IN THE ADHESION OF VIBRIO CHOLERAЕ <i>Korshenko V.A., Cherepakhina I.Y., Yakusheva O.A., Alekseeva L.P.</i>	967
PURULENT ILIOPSOAS: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT <i>Kochetov G.P., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Melnikov V.L.</i>	972
COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PURULENT-NECROTIC FORMS OF DIABETIC FOOT <i>Krivoshhekov E.P., Boklin A.A., Elshin E.B., Dmitrieva I.A.</i>	975
A METHOD FOR REDUCING INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL INJURY AND PLASTIC UMBILICAL HERNIAS <i>Krivoshhjakov E.P., Grigorev S.G., Molchanov M.A., Grigoreva T.S.</i>	980
MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE DEPENDING ON LEVEL OF COMPENSATION OF THYROID STATUS <i>Kulabukhova I.S., Eliseeva L.N., Khuako M.S., Malhasyan I.G., Baste Z.A.</i>	984
PRIMARY ASSESMENT OF MECHANISMS OF ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE TO THERAPEUTIC VACCINE AGAINCT HUMAN PAPILLOMAVIRUS <i>Kukhareno A.E., Shhelchkova N.A., Lovtsova L.V., Gravel I.V., Lapshin R.D., Babaev A.A., Gavrilova N.A., Mukhina I.V.</i>	988
MEDICAL ASPECTS OF INHALATION TOXICITY AND DOSIMETRY OF GASEOUS OZONE <i>Malkov A.B., Vinnik Y.S., Yakimov S.V., Voloshenko E.V., Sergeeva E.Y., Teplyakova O.V.</i>	993
THE MEHOD OF COMPUTER DERMOGRAPHY AND ELECTROPHYSIOLOGYCAL BASIS OF ITS APPLICATION <i>Matveeva L.I.</i>	999

SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BLOOD BORN VIRAL HEPATITIS IN THE TERRITORY OF THE PENZA REGION <i>Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Nagapetjan N.T., Feoktistov J.E.</i>	1004
INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF GENE TGFB ₁ -25ARG>PRO ON EXPRESSION TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGFB ₁ AT PATIENTS WITH DISTURBANCE OF CONSOLIDATION OF FRACTURES IN ZABAİKALIAN EDGE <i>Miromanov A.M., Gusev K.A., Miromanova N.A.</i>	1008
REALDIRONE IMMUNOMODULING ACTIVITY IN TOXIC DAMAGE OF THE LIVER <i>Mufazalova N.A., Mufazalova L.F., Muhametzjanova A.J., Batrakova K.V.</i>	1013
FORECASTING OF THE ORTHOSTATIC HYPOTENSION SYNDROME AND DIZZINESSES SYNDROME AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION <i>Olenkaya T.L., Konevalova N.Y., Gubarev Y.D., Kozlov K.L., Birjukova I.V., Pecherskaya M.S.</i>	1019
INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS OF THE URBAN ENVIRONMENT ON THE POPULATION MORBIDITY OF BLOOD CIRCULATORY SYSTEMS <i>Petrov S.B., Sennikov I.S., Petrov B.A.</i>	1025
PROTEOMIC SPECTRUM OF PLACENTA IN COMPLICATED PREGNANCY <i>Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A.</i>	1029
MYOCARDIAL LESIONS IN COXSACKIE A VIRUS INFECTION <i>Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Shherbakov I.T., Isaeva E.I., Bondareva A.V., Gorelov A.V.</i>	1033
PROBLEMS IN THE PROVISION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM AT THE REGIONAL LEVEL AND POSSIBLE WAYS OF IMPROVING THE QUALITY OF MEDICAL ASSISTANCE <i>Sazanova G.Y., Vlasova M.V., Dolgova E.M., Razdevilova O.P.</i>	1038
THE ASSESSMENT OF MUSCLE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS COMBINED WITH FEMORAL DEFORMITY PRIOR TOTAL HIP ARTHROPLASTY <i>Trjapichnikov A.S., Shhurova E.N., Chegurov O.K., Dolganova T.I.</i>	1042
PROBABLE TERMS EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT NECESSITY AT CERVICAL OSTEOCHONDROSIS <i>Chekhonatsky A.A., Chekhonatsky I.A., Vygodchikova G.Y., Ulyanov V.Y.</i>	1046
ASPECTS OF USING OF CORTICOSTEROIDS FOR TREATMENT OF LICHEN PLANUS OF THE ORAL MUCOSA <i>Chuykin S.V., Akmalova G.M., Chernysheva N.D.</i>	1052
THE STATE CHILDREN'S HEALTH WORKERS IN CHEMICAL AND PETROCHEMICAL ENTERPRISES <i>Jusupova N.Z., Dautov F.F., Hakimova R.F., Hajrullina L.R., Ginijatullina L.A.</i>	1055

Scientific reviews

**ON THE SELECTION OF WOUND DRESSINGS IN THE TREATMENT
OF PURELENT WOUNDS**

*Vinnik Y.S., Markelova N.M., Shishatskaya E.I., Kuznecov M.N.,
Soloveva N.S., Zuev A.P.* 1061

CYTOKINE IMBALANCE IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

Kamilov F.H., Mufazalova N.A., Kapuler O.M., Razumnaja F.G., Mufazalova L.F. 1065

GASTRIC CANCER: THE SEPARATE MECHANISMS OF PATHOGENESIS

Naumova L.A., Osipova O.N. 1072

RULES FOR AUTHORS 1080

УДК 612.815

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АРТЕРИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ

Ананьев В.Н.

*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН,
Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

До настоящего времени достаточно не исследованы физиологические механизмы на уровне рецепторов, которые регулируют повышение артериального давления при адаптации к холоду или его снижение. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение адренореактивности системного давления и тонуса артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности при незавершенной 10-дневной и завершенной 30-дневной холодовой адаптации. Проведены исследования на кроликах-самцах под наркозом. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиаторами были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор» в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка. Полученные нами данные показали, что при незавершенной 10-дневной холодовой адаптации реактивность артерий и системного давления на норадреналин в значительной степени отличалась от реактивности этих показателей на 30-й день холодовой адаптации. После 10 дней адаптации к холоду реактивность системного давления увеличилась за счет увеличения чувствительности (1/K) прессорных альфа-адренорецепторов. После 30 дней адаптации к холоду прессорное действие норадреналина на системное давление увеличилось за счет увеличения чувствительности, а на артерии конечности снизилось за счет уменьшения количества адренорецепторов.

Ключевые слова: холод, адаптация, адренорецепторы, сердце, артерии, норадреналин

CHANGING THE QUANTITY AND SENSITIVITY ADRENOCEPTOR ARTERIES IN DIFFERENT PERIODS OF COLD ADAPTATION

Ananьев V.N.

*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

Hitherto not investigated physiological mechanisms at the level of receptors that regulate high blood pressure during adaptation to cold or reduction. Therefore, the aim of this work was to study adrenoreactivity system pressure and arterial vascular tone skin and muscle of the hind limb area when not completed 10-day and completed a 30-day cold adaptation. Conducted research on male rabbits under general anesthesia. The control group consisted of rabbits contained at ambient temperature (+) 18–22°C for 10-and 30-days. Cold exposure was carried out daily for 6 hours a cooling chamber at a temperature of (–) 10°C, the rest of the rabbits were kept at a temperature of (+) 18–22°C. Registering the pressure and perfusion pressure at the pump autoperfuzii limb postoyannogo flow was carried out using pressure sensors and MPX100DP through ACP ADS1286 automatically recorded and processed by the computer. To estimate the parameters of the interaction with adrenergic mediators were applied methods of quantifying interaction «neurotransmitter receptor» in the double reverse coordinates Layniuver-Berk. Our data showed that the unfinished 10-day cold adaptation reactivity of arteries and systemic pressure on norepinephrine is largely different from the reactivity of these indicators on the 30th day of cold adaptation. After 10 days of adaptation to the cold reactivity of the system pressure increased by increasing the sensitivity of (1/K) alpha-adrenergic pressor. After 30 days of adaptation to cold pressor effect of norepinephrine on systemic pressure increased due to increased sensitivity, and arteries decreased by reducing the number of adrenergic receptors.

Keywords: cold, adaptation, adrenoreceptors, heart, arteries, noradrenalin

Актуальность исследования. Классическое понимание адаптации предполагает, что основным условием завершения приспособительного процесса к воздействию внешнего фактора является возвращение параметров гомеостатических систем к исходному уровню либо стабилизация их на новом уровне [5]. При адаптации к холоду в настоящее время человек все меньшее время проводит на улице при низких температурах, так как большинство работ идет в теплой кабине различных машин, а отдых человек проводит в комфортных условиях при достаточно высоких температурах. Поэтому возникает вопрос, а происходит ли физиологическая адаптация к холоду, или постоянно зимой идет процесс адаптации и дезадапта-

ции к холоду? Очень важно знать, как отличается процесс полной адаптации к холоду и неполной адаптации к холоду и как эти циклы адаптации влияют на рецепторные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы. Согласно длительным исследованиям многих авторов, у жителей Арктики тенденция к понижению давления усиливается по мере увеличения продолжительности их проживания на Севере. Около 30% жителей Заполярья имели уровень АД ниже своих возрастных норм [1–4]. Согласно гипотезе Г.М. Данишевского [4], артериальная гипотония на Севере может рассматриваться как результат приспособительной реакции охранительного торможения вазомоторных центров в ответ на действие чрезвычайных

раздражителей и формирования гипосимпатикотонии в период акклиматизации. Анализ многочисленных исследований показал, что до настоящего времени не исследованы физиологические механизмы на уровне рецепторов, что ведет к повышению артериального давления при адаптации к холоду или его снижению. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение адренореактивности системного давления и тонуса артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности при незавершенной 10-дневной и завершенной 30-дневной холодовой адаптации.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах-самцах (массой 2,5–3,5 кг) под наркозом. Контрольную группу составили кролики, содержавшиеся при температуре окружающей среды (+)18–22°C в течение 10 и 30 дней. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (–)10°C, в остальное время кролики находились при температуре (+)18–22°C. Регистрация системного давления и перфузионного давления конечности проводилась с помощью датчиков MPX100DP и через АЦП ADS1286 записывалась и автоматически обрабатывалась компьютером. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиатором были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор». Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах, экспериментальные точки соединены прямой, с использованием метода наименьших квадратов и экстраполировали до пересечения с осями ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал $1/P_m$, обратная величина которого отражала максимально возможную реакцию перфузионного давления (P_m —мм рт. ст.) и соответствовала количеству активных адренорецепторов; пересечение с осью абсцисс отсекало отрезок, который был равен величине $1/K$ и отражал чувствительность адренорецепторов к агонисту, а обратная вели-

чина (K —мкг.кг) была равна дозе, вызывающей 50% от максимально возможной реакции перфузионного давления. Анализ параметров взаимодействия адренорецепторов с медиатором позволил получить количественную оценку взаимодействия «медиатор-рецептор» в виде количества активных рецепторов (P_m) и чувствительности взаимодействия норадреналина с адренорецепторами [2].

Результаты исследования и их обсуждение

После 10 дней холодовой адаптации (рис. 1) максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст., т.е. уменьшилась на 51%. Чувствительность же прессорной реакции системного давления на норадреналин увеличилась с $1/K = 0,06$ в контроле до $1/K = 0,2$ после 10 дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 233%. Поэтому можно сделать заключение, что прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10 дней холодовой адаптации на низкие дозы была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы не отличалась от контроля, а на высокие дозы становится уже меньше контрольной группы.

После 10 дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального русла кожно-мышечной (рис. 2) области задней конечности достоверно не отличалась от контроля и была $P_m = 154$ мм рт. ст. ($P_m = 172,41$ мм рт. ст. контрольной группы). Чувствительность альфа-адренорецепторов к норадреналину увеличилась на 50% с $1/K = 1,2$ в контроле до $1/K = 1,8$ после 10-дневного охлаждения. Чувствительность прессорной реакции ($1/K$) системного давления была больше контроля на 233%, а тонуса артерий больше контроля только на 50%.

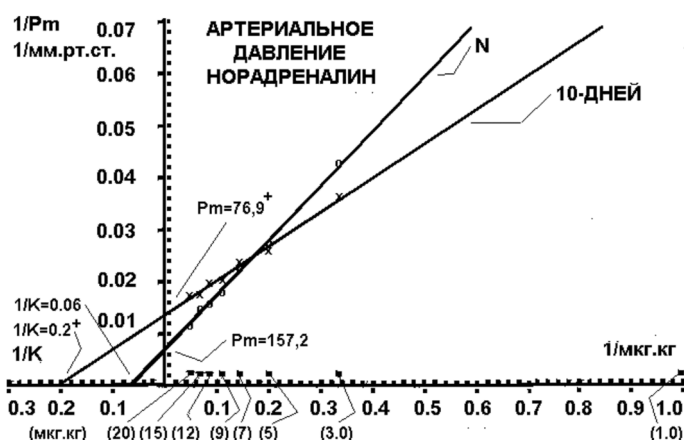


Рис. 1. Повышение артериального давления кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации

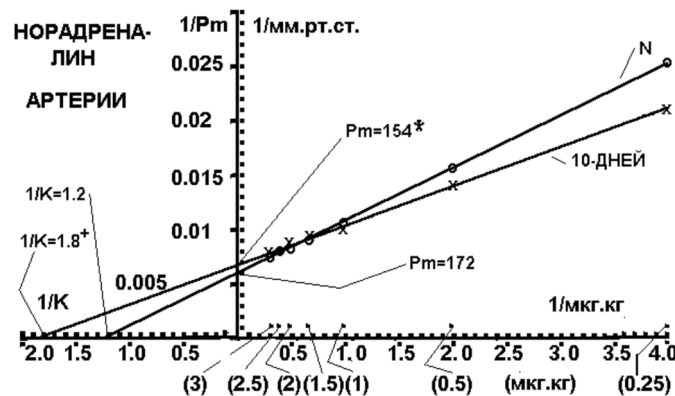


Рис. 2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации

Такие изменения реактивности артерий на 10-й день холодовой адаптации к норадреналину способствуют большей прессорной реакции периферических артерий на действие холода. При действии холода теплоотдача уменьшится, увеличится время выживания на холоде. Но такая реакция будет способствовать переохлаждению конечности, и при продолжительном холоде могут возникнуть отморожения. Это связано с тем, что на 10-й день холодовой адаптации еще не достаточно включились процессы термогенеза и выработки тепла. Если интерпретировать эти данные на человека, то на 10-й день холодовой адаптации при любом стрессе увеличивается выброс норадреналина, а так как реактивность артерий повышена, будет отмечаться больший спазм артерий, чем без 10 дневной адаптации к холоду. Увеличение чувствительности адренорецепторов к норадреналину на 10-й день адаптации увеличивает спазм артерий уже на низкие дозы норадреналина.

В то же время, на 10-й день холодовой адаптации снижается количество адренорецепторов в артериях (рис. 2), что уменьшает прессорное действие норадреналина на большие дозы по сравнению с контрольной группой.

Максимально возможная прессорная реакция (P_m) в артериях кожно-мышечной области была меньше контроля на 10%, а системного давления меньше контроля на 51%. В результате эффективность (E) реактивности системного давления к норадреналину на 10-й день адаптации к холоду соответствовала норме, а артерий конечности — была на 58% больше контроля. Таким образом, было установлено, что стабилизация эффективности реактивности системного давления к норадреналину

на 10-й день холодовой адаптации гораздо выше, чем реактивность тонуса артерий задней конечности к норадреналину. Изменение реактивности системного давления на 10-й день адаптации к холоду имеет ту же направленность, что и в артериальном периферическом русле задней конечности животного. Системное давление отражает общую реакцию всех сосудов и реакцию сердца. На 10-й день холодовой адаптации реактивность сердца к норадреналину снизилась на высокие дозы норадреналина за счет уменьшения количества бета-адренорецепторов в сердце (рис. 1). Но одновременно повысилась их чувствительность, что привело к увеличению реактивности сердца на низкие дозы норадреналина.

После 30 дней холодовой адаптации (рис. 3) максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 102$ мм рт. ст., т.е. уменьшилась на 35%.

Чувствительность прессорной реакции системного давления на норадреналин увеличилась с $1/K = 0,06$ в контроле до $1/K = 0,2$ после 30 дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 233%.

На 30-й день адаптации к холоду на все дозы норадреналина прессорная реакция системного давления была больше, чем при 10 днях адаптации. Это произошло исключительно за счет увеличения количества бета-адренорецепторов в сердце на 30-й день адаптации по сравнению с контролем, так как в артериальном русле на все дозы была меньшая прессорная реакция на норадреналин (рис. 4). Чувствительность бета-адренорецепторов в сердце на 30-й день холода была такой же, как и на 10-й день холода (рис. 2).

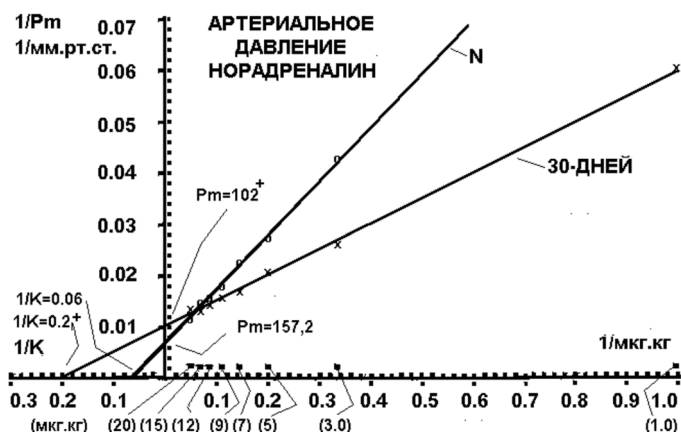


Рис. 3. Повышение артериального давления кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации

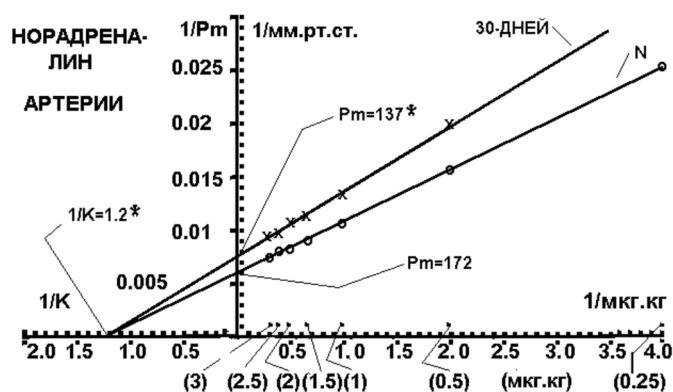


Рис. 4. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации

Реактивность артерий кожно-мышечной области задней конечности к норадреналину на 30-й день адаптации к холоду (рис. 4) была меньше контрольной группы на все дозы, что было обусловлено исключительно уменьшением количества активных адренорецепторов периферических артерий и соответственно уменьшением максимально-возможной прессорной реакцией (P_m) на 20%. Чувствительность ($1/K$) же прессорной реакции артерий кожно-мышечной области на 30-й день холодовой адаптации нормализовалась. На 30-й день холода на все дозы норадреналина прессорная реакция периферических артерий была меньше, чем на 10-й день холода, как за счет уменьшения количества адренорецепторов, так и за счет уменьшения их чувствительности. Такие изменения реактивности прессорных альфа-адренорецепторов артерий конечно-

сти на 30-й день холода приводят к тому, что при термогенезе даже большие дозы норадреналина сокращают артерии меньше чем в контроле, и на 10-й день холода. Меньший спазм артерий позволяет лучше прогревать ткани при холоде и в конечном результате улучшает выживаемость на холоде. Физиологические механизмы таких изменений лиганд-рецепторных взаимоотношений на 30-й день адаптации к холоду происходят, по нашему мнению, потому, что уже на 30-й день адаптации резко увеличивается термогенез, и организм может не так резко ограничивать теплоотдачу за счет спазма артерий. Поэтому организм и уменьшает количество прессорных альфа-адренорецепторов в артериях конечности для уменьшения спазма на норадреналин и для увеличения кровотока и прогрева, что и получено при анализе результатов наших опытов.

Полученные нами данные достоверно ($P < 0,05$) показали, что при незавершенной 10-дневной холодовой адаптации реактивность артерий и системного давления на норадреналин в значительной степени отличалась от реактивности этих показателей на 30-й день холодовой адаптации. Эти изменения реактивности артерий конечности и системного давления произошли за счет различных механизмов регуляции чувствительности адренорецепторов и изменения их количества. Сравнительный анализ реактивности системного давления и тонуса артерий кожно-мышечной области задней конечности к возрастающим дозам норадреналина показал, что после 10 дней адаптации к холоду реактивность увеличилась за счет увеличения чувствительности (1/К) прессорных альфа-адренорецепторов на низкие дозы норадреналина, одновременно уменьшилось количество активных прессорных (Рм) адренорецепторов, что привело к уменьшению прессорной реакции на большие дозы норадреналина.

Сравнительный анализ реактивности системного давления и тонуса артерий кожно-мышечной области задней конечности к возрастающим дозам норадреналина показал, что после 30 дней адаптации к холоду реактивность изменилась в большей степени за счет изменения чувствительности, чем за счет изменения максимально возможной величины прессорной реакции.

Выводы

В результате можно сделать заключение, что на 30-й день холодовой адаптации системное давление отвечает большей прессорной реакцией на норадреналин по сравнению с контролем, а периферические артериальные сосуды сокращаются меньше на норадреналин, чем в контрольной группе. Стабилизация эффективности реактивности к норадреналину системного давления

и регионального кровообращения достигается в результате часто разнонаправленного изменения показателей чувствительности (1/К) и максимально-возможной (Рм) прессорной реакции в обоих исследуемых регионах кровообращения.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. – М.: «КРУК», 1996. – 208 с.
2. Ананьев В.Н., Койносов П.Г., Сосин Д.Г. Адаптация организма к воздействию низких температур. М.: «Крук», 1998. – 300 с.
3. Бартон А., Эдхолм О. Человек в условиях холода. – М., 1957. – 334 с.
4. Данишевский Г.М. Акклиматизация человека на Севере. – М., 1955. – 360 с.
5. Кривошеков С.Г. Производственные миграции и здоровье человека на Севере / С.Г. Кривошеков, С.В. Охотников. – Новосибирск: СО РАМН, 2000. – 118 с.

References

1. Agadzhanjan N.A., Petrova P.G. Chelovek v usloviyah Severa. M.: «KRUK», 1996. 208 p.
2. Ananov V.N., Kojnosov P.G., Sosin D.G. Adaptacija organizma k vozdeystviyu nizkih temperatur. M.: «Kruk», 1998. 300 p.
3. Barton A., Jedholm O. Chelovek v usloviyah holoda. M., 1957. 334 p.
4. Danishevskij G.M. Akklimatizacija cheloveka na Severe. M., 1955. 360 p.
5. Krivoshhekov S.G. Proizvodstvennye migracii i zdorov'e cheloveka na Severe / S.G. Krivoshhekov, S.V. Ohotnikov. Novosibirsk: SO RAMN, 2000. 118 p.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российского университета дружбы народов», г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российского университета дружбы народов», г. Москва.

УДК 613.98 (470)(045)

**ФАКТОРЫ РИСКА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ
РОССИЙСКИХ ПЕНСИОНЕРОВ****Арстангалиева З.Ж., Чернышкова Е.В., Андриянов С.В., Масляков В.В.***ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов, e-mail: zulfija_arstangalieva@mail.ru*

На основании данных отечественных эмпирических исследований, представлен анализ основных факторов риска здоровьесбережения людей пожилого возраста в нашей стране. К ним относятся следующие: смещение ответственности за заботу о своем здоровье с индивидуального уровня на государственный; недоверие к медицине; распространение практик самолечения; низкая медицинская активность и культура здоровья; отсутствие массового приоритета здорового образа жизни. Кроме того, дискриминационные практики в профессионально-трудовой деятельности, вытесняющие пожилых работников с рынка труда и ориентирующие их на программу «доживания», способствуют снижению мотивации к поддержанию здоровья. Наличие вредных привычек, несбалансированное питание и особенности пищевого поведения, низкая физическая активность в совокупности с пассивными формами досуга, представляют собой значительные риски сохранения и укрепления здоровья представителей старшей возрастной группы.

Ключевые слова: пожилые люди, пенсионеры, здоровьесбережение, факторы риска

RISK FACTORS OF HEALTH PRESERVATION FOR RUSSIAN PERNSIONERS**Arstangalieva Z.Z., Chernyshkova E.V., Andriyanov S.V., Maslyakov V.V.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zulfija_arstangalieva@mail.ru*

On the basis of domestic empirical research data, the analysis of basic risk factors of health-saving of elderly people in our country is presented. These factors include the following: displacement of responsibility for health attention from individual to state level; disbelief in medicine; spreading of self-treatment practice; low medical activity and health culture; absence of mass healthy lifestyle priority. Moreover, discriminatory practices in professional sphere, displacing elderly workers from the labor market and orienting them to «living out» program promote reduction of motivation to health maintenance. Bad habits, unbalanced diet and specific food behavior, low physical activity along with passive forms of by-time can also present significant risks of health saving and strengthening among representatives of old age group.

Keywords: elderly people, pensioners, health-saving, risk factors

Современная социально-демографическая ситуация в нашей стране характеризуется не только численным увеличением людей пожилого и старческого возраста, но и значительным количеством лиц, продолжающих трудовую деятельность после наступления пенсионного возраста. Как показывает ряд исследований, «молодые» пожилые – люди 55–65 лет, наиболее мотивированы к продолжению трудовой деятельности в сравнении с более старшими возрастными подгруппами и обладают значительным ресурсным потенциалом [2, 4, 16, 21]. Вопросы здоровьесбережения пожилых людей являются на сегодняшний день достаточно разработанными в медицинской науке, при этом спецификой этих исследований является их сфокусированность на лечении и профилактике заболеваний пациентов данной возрастной группы. В социогуманитарных науках работы по проблеме здоровьесбережения пожилых людей представлены недостаточно. Так как в настоящее время существует определенное несоответствие между потребностями пожилого человека в здоровье и усилиями, направленными на его сохранение и укрепление, актуальным представляется изуче-

ние различных факторов, влияющих на здоровьесбережение представителей пожилого возраста. Особое внимание, на наш взгляд, должно уделяться анализу рисков здоровьесбережения работающих пенсионеров в контексте реализации их профессионально-трудового, интеллектуального и личностного потенциала.

Постепенное и неуклонное увеличение доли людей пожилого и старческого возраста в общей структуре населения нашей страны требует пересмотра социальной политики в отношении представителей старшей возрастной группы. Несправедливо было бы не отметить наличие определенных попыток решения данных вопросов на государственном уровне. Декларируемая социальная политика уделяет значительное внимание пожилым людям – одной из наиболее уязвимых групп населения, так как поддержание здоровья и активности представителей старшего поколения является важным показателем эффективности государственных стратегий в области здравоохранения и социального обеспечения. Перспективы создания благоприятной демографической ситуации, повышения качества жизни и здоровья пожилого населения

представлены в Концепции демографического развития Российской Федерации на период до 2015 года. Кроме того, определены приоритеты в укреплении здоровья и увеличении продолжительности жизни населения, рассмотрены меры по предупреждению различных возрастзависимых и возрастнезависимых заболеваний.

Однако опросы, проведенные Всероссийским Центром Изучения Общественного Мнения (ВЦИОМ), позволяют констатировать низкую восприимчивость россиян к призывам государства заботиться о своем здоровье. Так, равное количество респондентов утверждает, что «в наших болезнях виновато государство, которое перестало заботиться о здоровье граждан» и что «в болезнях виновно общее ухудшение жизни людей в стране» – по 31 % опрошенных. Почти четверть участников опроса считают основной причиной снижения уровня здоровья населения «низкую квалификацию и невнимательность медицинских работников» – 24 % [13].

Понятие «здоровьесбережение» тесным образом связано с понятием «здоровый образ жизни». Современные отечественные исследования позволяют говорить об отсутствии в нашей стране массового приоритета здорового образа жизни в различных возрастных группах, что, безусловно, определяет наличие рисков здоровьесбережения. По мнению ряда авторов, ценность здоровья имеет инструментальный характер, а многочисленные эмпирические данные свидетельствуют о низкой культуре здоровья по сравнению с другими странами. Так, среди пожилого населения в индивидуальных стратегиях поддержания собственного здоровья доминирует практика позднего обращения за медицинской помощью, обращение к недостоверным источникам информации за медицинскими сведениями, самолечение [1, 6, 19].

Проблема самолечения пожилого населения чрезвычайно глубокая и многогранная. По данным исследований, в нашей стране практики самолечения являются вторым по частоте способом спасения от болезней. Существование таких практик обусловлено целым комплексом причин, основными из которых являются следующие: недоверие к современной медицине (в том числе к профессионализму врачей); невозможность полноценного использования ресурсов платной медицины из-за отсутствия финансовых средств; уверенность в собственном (друзей, соседей, родственников) опыте поддержания здоровья; использование предыдущих предписаний врачей. Огромную роль в распространении

практик самолечения играют средства массовой информации. Рост спроса на медицинские услуги ведет к росту их предложения, увеличению количества рекламы «атрибутов» здорового образа жизни, происходит расширение рынка сбыта разнообразных препаратов и приборов, имеющих «поддерживающие» свойства. Агрессивная реклама современных средств и приборов, способных «быстро и качественно» устранить проблемы со здоровьем (в отличие от традиционных медицинских сервисов), способствует формированию целой группы людей, которые в стремлении оказать медицинскую помощь себе или близким провоцируют отрицательные последствия самодиагностики и самолечения. Важно отметить, что пожилые люди чаще других возрастных групп выступают «мишенью» такого рода рекламных кампаний в СМИ [15, 22].

Здесь следует отметить еще один фактор риска здоровьесбережения представителей старшей возрастной группы, зачастую обусловленный медикализацией позднего возраста, – лекарственную зависимость. Лекарственная зависимость способна индуцировать бесконтрольное использование лекарственных средств, биологически активных добавок. Мотивы для самостоятельного назначения и употребления различных медикаментов среди пожилых людей различны и варьируются от «необходимо заблаговременно поддержать здоровье», «принять меры профилактики до обострения имеющихся заболеваний» до тезисов «некогда болеть» и «болеть дорого». Доказано, что бесконтрольный прием различного рода препаратов, игнорирование или незнание информации о противопоказаниях и побочных эффектах влечет за собой формирование рисков здоровья людей пожилого возраста, включающих в себя не только обострение хронических, но и развитие других серьезных заболеваний [18, 24].

Мотивация к продолжению профессионально-трудовой деятельности является мощнейшим механизмом для реализации индивидуальных практик здоровьесбережения пожилых людей. Продолжение профессиональной деятельности в пожилом возрасте способствует репродукции социального статуса пожилого человека в семье и обществе, улучшению материального положения, ощущению независимости и самоуважения, помогает справиться с негативными проявлениями кризиса позднего возраста, является позитивной составляющей социального самочувствия пожилого человека. Однако в современном обществе дифференциация социаль-

ных статусов и возрастная стратификация общества осуществляется в соответствии с такими ценностями, как продуктивность и результативность. Эти ценности, в конечном счете, и лежат в основе негативно-пренебрежительного отношения к пожилым людям как к субъектам, которые не соответствуют требованиям «трудовой этики» [12]. На наш взгляд, показательными являются данные проведенного в Нижнем Новгороде исследования мотивационной составляющей продолжения трудовой деятельности пожилыми людьми после наступления пенсионного возраста. По результатам опроса, только 9% пенсионеров с радостью восприняли прекращение работы, тогда как 70% респондентов указали, что прекращение профессиональной деятельности – это вынужденный поступок [20]. Исследования, посвященные мотивационным установкам на занятость в экономической сфере представителей старшего поколения, подтверждают желание значительного количества пожилых продолжить трудовую деятельность [10, 25].

Но существующая в нашем обществе стигматизация представителей пожилого возраста способствует закреплению дискриминационных практик в отношении пожилых работников в профессионально-деловой сфере. Негативные социальные стереотипы старости увеличивают социальную дистанцию пожилых людей с представителями других возрастных групп. При этом наименьшая социальная дистанция наблюдается в семейно-бытовой, а наибольшая – в профессионально-деловой сферах деятельности. Социальная дистанция способствует разобщению, десоциализации и дезинтеграции пожилых людей, вытеснению их с рынка труда, ориентируя на программу «доживания», увеличивая вероятность рисков здоровьесбережения этой возрастной группы [21, 14].

Общепризнанным фактором риска здоровьесбережения в любом возрасте, в том числе и в пожилом, является наличие вредных привычек. Подчеркнем, что за последние несколько лет приняты своевременные регламентирующие документы в области здорового образа жизни: «Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения», «Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака», «Основы государственной политики в области здорового питания». Помимо прочего, в профилактику здорового образа жизни и отказа от пагубных привычек активно включились

СМИ. Вред от табакокурения, употребления наркотических средств, злоупотребления алкоголем хорошо изучен и доказан. Табакокурение, к примеру, повышает риск развития хронических заболеваний в старших возрастах. Активное и пассивное курение является фактором повышенного риска развития злокачественных новообразований, прежде всего рака легких, а также хронического бронхита, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка. В данном ключе показательны данные исследований, доказывающие, что отказ от табакокурения, даже в пожилом возрасте, снижает риск смерти на 10% в ближайшие 15 лет [23]. Чрезмерное употребление алкоголя также повышает риск развития сердечно-сосудистых и раковых заболеваний, болезней органов дыхания и пищеварения. Кроме того, злоупотребление алкоголем является одним из факторов смертности от внешних причин, таких, как случайные отравления алкоголем, травмы и ДТП, убийства и самоубийства.

Анализируя риски здоровьесбережения пожилых людей, нельзя не уделить внимание особенностям питания этой возрастной группы. Статистические данные свидетельствуют о наличии несоответствия в питании пожилых людей. Прежде всего, это касается связи между энергетической ценностью рациона и энергозатратами, избыточного уровня потребления жиров и недостаточного потребления витаминов, минеральных веществ и биологически активных компонентов пищи в силу экономических причин и традиций питания [8]. В настоящее время в рационе многих пожилых людей преобладает пища, содержащая жиры животного происхождения. Происходит увеличение потребления хлебных продуктов и картофеля, который является менее ценным продуктом. Мясо потребляется в значительно большем количестве, чем рыба. Однако вследствие снижения физической активности и замедления метаболизма, пожилым людям требуется изменение пищевого рациона и пищевого поведения. Так как, к примеру, к 65-летнему возрасту, потребность в калориях сокращается на 20%. Несбалансированное питание является риском здоровьесбережения пожилого населения, приводя к избыточному весу, повышая риск ишемической болезни сердца, гипертонии, инсульта, диабета II типа, остеопороза и некоторых видов новообразований [17].

Физическая активность исключительно важна с точки зрения сохранения здоровья пожилых людей и снижения риска развития хронических заболеваний. Определение

уровня и видов физических нагрузок в пожилом возрасте представляется сугубо индивидуальным вопросом, зачастую требующим участия врачей. Специалисты ВОЗ, опираясь на данные различных исследований, определили самый низкий уровень физической активности средней интенсивности для взрослых – людям 18 лет и старше показаны ежедневные занятия физическими упражнениями в течение пяти дней и не менее 30 минут. Таков минимум, рекомендованный врачами. Доказано, что в позднем возрасте регулярные физические упражнения способствуют профилактике ИБС, преодолению депрессии и могут снижать риск развития старческой деменции. Но, по данным опроса ВЦИОМ, среди респондентов возрастной группы 60 лет и старше только 20% изредка делают физзарядку; всего 4% опрошенных регулярно занимаются физическими упражнениями. При этом выявлена зависимость уровня физической активности от возраста и финансового положения: чем старше респонденты и чем ниже их материальный статус, тем предпочтительнее для них физические упражнения в домашних условиях: 77% опрошенных занимаются физкультурой дома [3, 7]. Физическая активность для пожилых людей может быть представлена различными видами: оздоровительные упражнения или занятия в период досуга, подвижные виды активности, домашние дела, игры, состязания, спортивные или плановые занятия в рамках ежедневной деятельности, семьи и общества. Но урбанистская культура, пассивные формы досуга и развитие средств коммуникации приводят к распространению гиподинамии, которая провоцирует серьезные отклонения в здоровье, прежде всего, в работе мышечной и сердечно-сосудистой систем. Несмотря на то что в ходе проведения многочисленных исследований было выявлено, что регулярная физическая активность позволяет повысить качество жизни и положительно влияет на здоровье на протяжении всей жизни, именно пожилые люди представляют собой наиболее физически неактивную группу населения [9].

Проведенный анализ позволяет сделать некоторые обобщения. Во-первых, попытки государства решить проблему здоровьесбережения людей пожилого возраста наталкиваются на ряд барьеров. Основными из них являются следующие: смещение ответственности пожилого населения за заботу о своем здоровье с индивидуального уровня на государственный; недоверие к медицине; распространение практик самолечения; низкая медицинская активность и культура здоровья; отсутствие массового

приоритета здорового образа жизни. Во-вторых, дискриминационные практики в профессионально-трудовой деятельности, вытесняющие пожилых работников с рынка труда и ориентирующие их на программу «доживания», способствуют снижению мотивации к поддержанию здоровья, формируя еще один риск здоровьесбережения российских пенсионеров. В-третьих, наличие вредных привычек; несбалансированное питание и особенности пищевого поведения; низкая физическая активность в совокупности с пассивными формами досуга представителей старшей возрастной группы тоже представляют собой значительные риски для сохранения и укрепления здоровья.

Список литературы

1. Андриянова Е.А. Социальные параметры профессионального пространства медицины: автореф. дис. ... докт. социол. наук. – Волгоград, 2006. – 39 с.
2. Владимиров Д.Г. Старшее поколение как фактор экономического развития // Социологические исследования. – 2004. – № 4. – С. 57–59.
3. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью, 2004. [Электронный ресурс] // Официальный сайт ВОЗ. Режим доступа: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/ru/index.html (дата обращения: 15.10.2014).
4. Доброхлеб В.Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России // Социологические исследования. – 2008. – № 8. – С. 55–61.
5. Едим, как хотим и что придется: россияне о здоровом питании и занятиях спортом. Пресс-выпуск ВЦИОМ № 1220 от 12 мая 2009 [Электронный ресурс] // Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ). Режим доступа: <http://wciom.ru/novosti/press-vypuski/press-vypusk/single/11837.html> (дата обращения: 15.10.2014).
6. Журавлева И.В. Здоровье подростков: социологический анализ. – М.: Институт социологии РАН, 2002. – 240 с.
7. Занимаемся физкультурой: где, как, как часто? Пресс-выпуск № 1016 [Электронный ресурс] // Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ). Режим доступа: <http://wciom.ru/index.php?id=268&uid=10478> (дата обращения: 15.10.2014).
8. Карпенко О.М., Жамбаров И.М. Питание пациентов старших возрастных групп как значимый фактор качества жизни // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 2. – С. 12–14.
9. Качан Е.Ю. и др. Роль умеренной физической активности в пожилом возрасте: медико-социальные аспекты занятий финской ходьбой с палками / Е.Ю. Качан, Р.Н. Терехина, И.А. Винер-Усманова, С.В. Трофимова // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2013. – № 11 (95). – С. 68–71.
10. Ковалева Н.Г. Пожилые люди: социальное самочувствие // Социологические исследования. – 2001. – № 7. – С. 73–79.
11. Козлова Т.З. Пенсионеры о себе. – М.: Изд-во Ин-та социологии РАН, 2001.
12. Краснова О.В. Порождение заблуждений: пожилые люди и старость // Отечественные записки. – 2005. – № 3. – С. 168–177.
13. Наше здоровье – в горах и в деревне [Электронный ресурс]. Всероссийский центр изучения общественного мнения // Режим доступа: <http://wciom.ru/index.php?id=266&uid=2940> (дата обращения: 15.10.2014).

14. Максимова С.Г. Социально-психологические аспекты дезадаптации лиц пожилого возраста и старческого возраста // Клиническая геронтология. – 2000. – № 5/6. – С. 58–63.
15. Молчанова О.М. Влияние старения населения на потребительское поведение (по матер. Междунар. науч.-практ. конф. «Демографическое развитие и его социально-экономические последствия») [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2002/063/analit04.php> (дата обращения: 25.10.2014).
16. Петрова Ж.В. Гендерные особенности пролонгирования профессионально-трудовой деятельности пенсионеров по возрасту: автореф. дис. ... канд. социол. наук. – Саратов, 2011. – 20 с.
17. Питание людей пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://old.smed.ru/guides/cure/CU26/CU28/242#article> (дата обращения: 22.12.2014).
18. Развитие европейского рынка пищевых добавок – глобальные перспективы: тез. выступлений участников 12-й Междунар. выставки «Пищевые ингредиенты, добавки и пряности». [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ingred.ru/zip/thesis/07_12_special.pdf (дата обращения 26.09.2014).
19. Савельева Ж.В. «Здоровье» и «болезни» россия как социальные конструкции // Власть. – 2009. – № 8. – С. 115–118.
20. Саралиева З.М., Балабанов С.С. Пожилой человек в центральной России // Социологические исследования. – 1999. – № 12. – С. 99–112.
21. Смирнова Т.В. Пожилые люди: стереотипный образ и социальная дистанция // Социологические исследования. – 2008. – № 8. – С. 49–55.
22. Смуева О.Н., Соловкина Ю.В. Побочные лекарственные реакции при самолечении // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 35–37.
23. Суховская О.А. и др. Выявление ранних стадий заболеваний органов дыхания, ассоциированных с табакокурением // О.А. Суховская, А.Г. Козырев, Е.А. Киселёва, М.Ю. Каменева, Т.В. Булгакова // Тюменский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 3–6.
24. Чернышкова Е.В. Медико-социальные риски пролонгирования активного образа жизни пожилых людей // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 3. – Ч. 2. – С. 358–361.
25. Чернышкова Е.В., Андриянова Е.А. Активный образ жизни в пожилом возрасте: медико-социальные стратегии, риски, практики. – Саратов: ИЦ «Наука», 2012. – 259 с.
8. Karpenko O.M., Zhamilov I.M. Pitanie pacientov starshih voznrastnyh grupp kak znachimyj faktor kachestva zhizni // Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2012. no. 2. pp. 12–14.
9. Kachan E.Ju. i dr. Rol' umerennoj fizicheskoj aktivnosti v pozhilom voznraсте: mediko-social'nye aspekty zanjatij finskoj hod'boj s palkami / E.Ju. Kachan, R.N. Terehina, I.A. Viner-Uzmanova, S.V. Trofimova // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. 2013. no. 11 (95). pp. 68–71.
10. Kovaleva N.G. Pozhilye ljudi: social'noe samochuvstvie // Sociologicheskie issledovanija. 2001. no. 7. pp. 73–79.
11. Kozlova T.Z. Pensionery o sebe. M.: Izd-vo In-ta sociologii RAN, 2001.
12. Krasnova O.V. Porozhdenie zabluzhdenij: pozhilye ljudi i starost' // Otechestvennyye zapiski. 2005. no. 3. pp. 168–177.
13. Nashe zdorov'e v gorah i v derevne [Elektronnyj resurs]. Vserossijskij centr izuchenija obshhestvennogo mnenija // Rezhim dostupa: <http://wciom.ru/index.php?id=266&uid=2940> (data obrashhenija: 15.10.2014).
14. Maksimova S.G. Social'no-psihologicheskie aspekty dezadaptacii lic pozhilogo voznraста i starcheskogo voznraста // Klinicheskaja gerontologija. 2000. no. 5/6. pp. 58–63.
15. Molchanova O.M. Vlijanie starenija naselenija na potrebitel'skoe povedenie (po mater. Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Demograficheskoe razvitie i ego social'no-jekonomicheskie posledstvija») [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.demoscope.ru/weekly/2002/063/analit04.php> (data obrashhenija: 25.10.2014).
16. Petrova Zh.V. Gendernye osobennosti prolongirovanija professional'no-trudovoj dejatel'nosti pensionerov po voznraсту: avtoref. dis. ... kand. sociol. nauk. Saratov, 2011. 20 p.
17. Pitanie ljudej pozhilogo i starcheskogo voznraста [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://old.smed.ru/guides/cure/CU26/CU28/242#article> (data obrashhenija: 22.12.2014).
18. Razvitie evropejskogo rynka pishhevyh dobavok global'nye perspektivy: tez. vystuplenij uchastnikov 12-j Mezhdunar. vystavki «Pishhevyje ingredijenty, dobavki i prjanosti». [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://www.ingred.ru/zip/thesis/07_12_special.pdf (data obrashhenija 26.09.2014).
19. Savel'eva Zh.V. «Zdorov'e» i «boleznj» rossijan kak social'nye konstrukcii // Vlast'. 2009. no. 8. pp. 115–118.
20. Caralieva Z.M., Balabanov S.S. Pozhiloy chelovek v central'noj Rossii // Sociologicheskie issledovanija. 1999. no. 12. pp. 99–112.
21. Smirnova T.V. Pozhilye ljudi: stereotipnyj obraz i social'naja distancija // Sociologicheskie issledovanija. 2008. no. 8. pp. 49–55.
22. Smuseva O.N., Solovkina Ju.V. Pobochnye lekarstvennye reakcii pri samolechenii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. T. 8, no. 1. pp. 35–37.
23. Suhovskaja O.A. i dr. Vyjavlenie rannih stadij zabolevanij organov dyhanija, associirovannyh s tabakokurenijem // O.A. Suhovskaja, A.G. Kozjrev, E.A. Kisel'jova, M.Ju. Kameneva, T.V. Bulgakova // Tjumenskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 2. pp. 3–6.
24. Chernyshkova E.V. Mediko-social'nye riski prolongirovanija aktivnogo obraza zhizni pozhilyh ljudej // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 3. Ch. 2. pp. 358–361.
25. Chernyshkova E.V., Andrianova E.A. Aktivnyj obraz zhizni v pozhilom voznraсте: mediko-social'nye strategii, riski, praktiki. Saratov: IC «Nauka», 2012. 259 p.

References

Рецензенты:

Громов М.С., д.м.н., профессор, ректор НОУ ВПО «Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов;
Новичкова И.Ю., д.соц.н., директор института социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет в г. Саратове, г. Саратов.

УДК 615.32: 591.44

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ**¹Архипова Э.В., ¹Етобаева И.Г., ²Шантанова Л.Н., ²Мондодоев А.Г.**¹ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ,
e-mail: arkhipova15@mail.ru;²Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ

В связи с сохраняющимся ростом заболеваний щитовидной железы актуальным является поиск средств растительного происхождения, обладающих тиреотропным действием. В этом аспекте перспективным является разработка комплексного растительного средства на основе экстракта лапчатки белой. Разработано комплексное растительное средство, в состав которого входят сухие экстракты лапчатки белой, шлемника байкальского и родиолы розовой. В настоящей работе проведена оценка влияния комплексного растительного средства «Тиреотон» на течение экспериментального гипотиреоза у белых крыс линии Wistar. В результате проведенного исследования установлено, что «Тиреотон» в дозе 50 мг/кг оказывает выраженное влияние на тиреоидный статус при экспериментальном гипотиреозе, повышая уровень гормонов щитовидной железы крыс тироксина в 2,2 раза, трийодтиронина на 47% и уменьшая уровень тиреотропного гормона на 50% по сравнению с данными в контрольной группе животных.

Ключевые слова: «Тиреотон», гипотиреоз, гормоны щитовидной железы**«THYREOTON» PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY FOR EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM****¹Arkhipova E.V., ¹Etobayeva I.G., ²Shantanova L.N., ²Mondodoev A.G.**¹Buryat State University, Ulan-Ude, e-mail: arkhipova15@mail.ru;²The Institute of general and experimental biology, Ulan-Ude

Associated with steady growth of thyroid disease the search of new plant product possessing thyroid-stimulating effect is very relevant today. In this regard the development of plant products on the basis of *Potentilla alba* L. extract is a promising area. The integrated herbal remedy «Thyreoton» including dry extracts of *Potentilla alba* L., *Scutellaria baicalensis* G. and *Rodiola rosea* L. has been developed. In given article the impact assessment of «Thyreoton» on current experimental hypothyroidism has been carried out. According to the experimental data «Thyreoton» in dose 50 mg/kg influences on thyroid's hormones level of white rats. This increases the level of thyroxine hormone by 2.2 times and triiodothyronine hormone by 47%. At the same time the thyroid-stimulating hormone level reduces by 50% as compared with data of control group.

Keywords: «Thyreoton», hypothyroidism, thyroid hormones

Заболевания щитовидной железы в настоящее время занимают одно из ведущих мест в структуре всех эндокринопатий. В наибольшей степени на частоту тиреоидной патологии влияют уровни потребления йода населением. В России более 2/3 населения проживают на территориях с недостатком йода в почве, воде, воздухе, продуктах питания и др. [3, 4]. Учитывая клинические проявления при гипотиреозе целесообразно использовать комплексный подход в лечении, целью которого является не только нормализация тиреоидного гормонального статуса, но и улучшение состояния нейровегетативной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, коррекцию когнитивных нарушений и эмоционально-аффективных расстройств. В связи с этим является актуальным поиск новых средств растительного происхождения. Одним из таких растений, применяемых в народной медицине для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, является лапчатка белая (*Potentilla alba* L.) [1, 2, 6, 7]. С учетом патогенеза гипотиреоза разработано многокомпонентное растительное средство «Тиреотон», в состав которого входит сухой экстракт из кор-

невищ с корнями лапчатки белой (*Potentilla alba* L.), сухой экстракт шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), сухой экстракт родиолы розовой (*Rodiola rosea* L.) в соотношении 50, 25, 25% соответственно.

Цель исследования: определение фармакотерапевтической эффективности средства «Тиреотон» на течение экспериментального гипотиреоза у крыс.

Материалы и методы исследования

Для определения тиреотропных свойств «Тиреотона» была воспроизведена модель экспериментального гипотиреоза у белых крыс (самцов и самок с массой тела 180 ± 10 гр). Животным вводили внутривентрикулярно мерказолил (Акрихин, Россия) в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней [5]. По истечении 28 дней определяли уровень гормонов тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. По окончании введения мерказолила животным опытной группы внутривентрикулярно вводили водный раствор «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг в объеме 1,0/100 мл 1 раз в день на протяжении 21 суток. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в аналогичном режиме и эквивалентном количестве. Через 21 сутки от начала введения испытуемого средства проводили эвтаназию крыс под легким эфирным наркозом. В крови животных определяли уровень тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) радиоиммунологическим методом

с использованием наборов Total T₄ RIA KIT и Total T₃ RIA KIT (фирмы Immunotech, Bekman, Чехия) на γ-счетчике (фирмы LKB, Швеция).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что после введения мерказолила перорально белым крысам линии Wistar в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней [5] отмечается достоверное снижение T₃ на 15%, T₄ – на 43%, увеличение ТТГ в 6,0 раз по сравнению с данными животных интактной группы. Это позволяет заключить, что под действием мерказолила у крыс развивается гипотиреозное состояние. Введение животным «Тиреотона» перорально в дозе 50 мг/кг в течение 21 дня сопровождается повышением уровня T₄ в крови крыс в 2,2 раза,

T₃ – на 47%, ТТГ уменьшается на 50% по сравнению с данными контрольной группы. Индекс дейодирования составил 7,02, что практически соответствует индексу дейодирования интактной группы животных (7,12) (таблица). В качестве препарата сравнения использовали ламинарию в таблетках («Эвалар», Россия) в дозе 3 мг/кг, что компенсирует суточную норму йода на 133% (согласно аннотации к препарату).

Выводы

Таким образом, в результате проведенного эксперимента установлено, что «Тиреотон» повышает функциональную активность щитовидной железы, нормализует уровень тиреоидных гормонов. Курсовое введение «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг приводит к повышению индекса дейодирования и практически соответствует таковому интактной группы крыс. «Тиреотон» оказывает аналогичное действие в сравнении с ламинарией.

Влияние «Тиреотона» на уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Уровни гормонов	Интактная, n = 10	Контрольная (гипотиреоз), n = 10	Опытная 1 (гипотиреоз + «Тиреотон», 50 мг/кг), n = 10	Опытная 2 (гипотиреоз + Ламинария, 3 мг/кг), n = 10
T ₃ , пмоль/л	1,94 ± 0,15	1,65 ± 0,10	2,43 ± 0,20*	2,83 ± 0,15*
T ₄ , пмоль/л	13,83 ± 1,25	7,75 ± 0,68	17,05 ± 0,85*	18,20 ± 1,7*
ТТГ, мЕд/л	0,03 ± 0,004	0,20 ± 0,02	0,1 ± 0,001*	0,09 ± 0,005*
Индекс дейодирования (T ₄ /T ₃)	7,12	4,70	7,02	6,5

Примечание. * – здесь и далее означает, что различия значимы по сравнению с данными в контрольной группе при P < 0,05.

Список литературы

1. Башилов А.В. *Potentilla alba* L. – эффективное средство при тиреотоксикозе / А.В. Башилов // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 1–9.
2. Башилов А.В. Использование *Potentilla alba* L. в качестве лекарственного растительного сырья в условиях республики Беларусь / А.В. Башилов // Экологический вестник. – 2010. – № 3 (13). – С. 85–88.
3. Велданова М.В., Скальный А.В. Технология неинвазивной оценки индивидуального йодного статуса человека // Технологии живых систем. – 2009. – № 1. – С. 16–17.
4. Велданова М.В., Скальный А.В. Йод – знакомый и незнакомый. – М.: «Издательский дом «ОНИКС 21 век». – 2001. – 111 с.
5. Пат. 2165648 Российская Федерация, МПК G 09 B 23/28, A 61 K 31/4164. Способ моделирования гипотиреоза / Чугунова Л.Г.; заявитель и патентообладатель Рязанский гос. мед. университет. – № 97120428/14; заявл. 26.11.1997; опубл. 20.04.2001.
6. Шимко О.М. Поиск новых видов сырья лапчатки / О.М. Шимко, О.М. Хишова, Л.В. Кухарева // Вестник фармации ВГМУ. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 1–3.
7. Matkowski A. Free radical scavenging activity of extracts obtained from cultivated plants of *Potentilla alba* L. and *Waldsteinia geoides* L. / A. Matkowski // Herba polonica. – 2006. – Vol. 52. – № 4. – P. 44–46.

References

1. Bashilov A.V. *Potentilla alba* L. jeffektivnoe sredstvo pri tireotoksikoze / A.V. Bashilov // Vestnik VGMU. 2009. T. 8, no. 3. pp. 1–9.
2. Bashilov A.V. Ispol'zovanie *Potentilla alba* L. v kachestve lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja v uslovijah

respubliki Belarus / A.V. Bashilov // Jekologicheskij vestnik. 2010. no. 3 (13). pp. 85–88.

3. Veldanova M.V., Skalnyj A.V. Tehnologija neinvazivnoj ocenki individual'nogo jednogo statusa cheloveka // Tehnologii zhivyh sistem. 2009. no. 1. pp. 16–17.

4. Veldanova M.V., Skal'nyj A.V. Jod znakomyj i neznakomyj. M.: «Izdatel'skij dom «ONIKS 21 vek». 2001. 111 p.

5. Pat. 2165648 Rossijskaja Federacija, MPK G 09 B 23/28, A 61 K 31/4164. Sposob modelirovanija gipotireoza / Chugunova L.G.; zajavitel' i patentoobladatel' Rjazanskij gos. med.universitet. no. 97120428/14; zajavl. 26.11.1997; opubl. 20.04.2001.

6. Shimko O.M. Poisk novyh vidov syr'ja lapchatki / O.M. Shimko, O.M. Hishova, L.V. Kuhareva // Vestnik farmacii VGMU. 2008. T. 42, no. 4. pp. 1–3.

7. Matkowski A. Free radical scavenging activity of extracts obtained from cultivated plants of *Potentilla alba* L. and *Waldsteinia geoides* L. / A. Matkowski // Herba polonica. 2006. Vol. 52. no. 4. pp. 44–46.

Рецензенты:

Саганов В.П., д.м.н, профессор, начальник отдела по научно-исследовательской работе ГК БСМП им. В.В. Ангасова, г. Улан-Удэ;

Фаткуллина И.Б., д.м.н, профессор, заместитель главного врача Республиканского перинатального центра, г. Улан-Удэ.

УДК 615.322+ 615.076.9

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ
ФИТОСБОРОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ****Башкатов С.А., Фархутдинов Р.Г., Гильмутдинова Л.Т., Маракаева Е.А.***Башкирский государственный университет, Уфа,
e-mail: s_bashkatov@list.ru, gilmutdinova23@mail.ru*

Проводилось сравнительное доклиническое изучение фармакологических свойств растительных сборов «Ароматный», «Золотистый», рекомендуемых для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Установлено, что оба сбора обладают анальгезирующим действием, причем фармакологическая активность сбора «Золотистый» сопоставима с действием препарата анальгин. Жаропонижающее действие сбора «Ароматный» в первые часы сопоставимо с фармакологическим эффектом препарата – аспирина. При этом сбор «Ароматный», обладая мягким жаропонижающим действием, препятствовал развитию пирогенной реакции и не снижал температуру тела ниже нормальных значений. Сбор «Золотистый» проявлял также противовоспалительную активность, составляющую около 50 % от антифлогистического действия препарата сравнения ортофен. В модели токсического гепатита, применение фитосборов «Ароматный» и «Золотистый» снижало значения АлАТ и АсАТ. Лечение сборами «Ароматный» и «Золотистый» снижало выраженность тимоловой пробы. Сборы «Ароматный» и «Золотистый» в модельных опытах демонстрировали гепатопротекторную и мембранопротекторную активность.

Ключевые слова: растительные сборы, доклинические исследования, фитотерапия, заболевания печени и желчевыводящих путей

**PHARMACOLOGICAL EFFECTS COMPARATIVE STUDY
OF PLANT COLLECTIONS RECOMMENDED FOR DISEASES
OF THE GALLBLADDER AND LIVER TREATMENT****Bashkatov S.A., Farkhutdinov R.G., Gilmutdinova L.T., Marakaeva E.A.***Bashkir State University, Ufa, e-mail: s_bashkatov@list.ru, gilmutdinova23@mail.ru*

A comparative preclinical study of the pharmacological properties of plant collections «Aromatny», «Zolotisty», recommended for the treatment of diseases of the liver and biliary tract. Found that both the collection have analgesic effect, and the pharmacological activity of collecting «Zolotisty» is comparable with the effect of analgin preparation. Antipyretic effect collection «Aromatny» is comparable to the early hours of the pharmacological effects of the drug – aspirin. In this collection of «Aromatny», having a mild antipyretic effect, prevented the development of pyrogenic reactions and reduces body temperature below the normal range. Collection «Zolotisty» also showed anti-inflammatory activity, is about 50% of the antiphlogistic action of the drug comparison ortofen. In the model of toxic hepatitis, use plant collections «Aromatny» and «Zolotisty» mitigates the increased values of enzymes reflect the functional state of the liver and heart. Treatment of taxes «Aromatny» and «Zolotisty» reduces the severity of thymol. Fees «Aromatny» and «Zolotisty» in the model experiments showed hepatoprotective activity and membrane.

Keywords: plant collections, to clinical trials, herbal medicine, diseases of the liver and bile passages diseases

Профилактика и лечение болезней печени и желчевыводящих путей составляют одну из важнейших медицинских проблем. Значимость исследований в этом направлении связана с тем, что например, некалькулезная форма хронического холецистита с течением времени осложняется развитием ряда сопутствующих заболеваний печени и желчевыводящих путей и, как правило, переходит в желчнокаменную болезнь. Основной медикаментозной терапией хронических холециститов является противовоспалительная терапия, применение спазмолитических, болеутоляющих, антидепрессивных средств. Назначение желчегонных средств требует дифференцированного подхода в зависимости от наличия воспаления и типа дисфункции. Они показаны только в стадии ремиссии болезни. В терапии хронических

бескаменных холециститов все большее значение приобретает лечение лекарственными травами – фитотерапия, которая позволяет пролонгировать лечебный эффект медикаментозных препаратов. В этой связи представляется целесообразной разработка новых растительных препаратов широкого спектра действия, сочетающих несколько видов фармакологической активности, имеющих минимум побочных эффектов и доступных для широких слоев населения [1, 3].

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых неинбредных крысах массой 180 ± 20 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755). Каждая возрастная группа содержала по 6 животных [1].

Фитосбор оригинального состава «Золотистый» (производство ООО «Травы Башкирии») имел в составе: шиповника, расторопши плоды; чагу; ольхи соплодия; душицы, тысячелистника, пустырника, горца птичьего трава; льна семена; бессмертника цветки. Состав сбора запатентован (патент на изобретение № 2256463) как средство для лечения печени и желчевыводящих путей у лиц, занятых на вредных условиях производства.

Фитосбор оригинального состава «Ароматный» (производство ООО «Травы Башкирии») имел в составе: шиповника, расторопши, кориандра плоды; ромашки, бессмертника цветки; душицы, зверобоя, Melissa, горца птичьего трава; брусники листья; льна семена; березовые почки.

Лекарственные растения, входящие в состав фитосборов, обеспечивают за счет биологически активных веществ (БАВ):

1. Мягкий желчегонный, спазмолитический и обезболивающий эффект (плоды шиповника, расторопши, травы душицы, тысячелистника, пустырника, зверобоя, листья брусники, цветки бессмертника, ромашки, березовые почки и семена льна).

2. Улучшение реологии желчи, уменьшение застойных явлений в желчном пузыре и желчных протоках, улучшение коллоидного состава мочи, препятствие образованию конкрементов (трава горца птичьего, цветки бессмертника).

3. Гепатопротекторное и противовоспалительное действие (плоды расторопши, шиповника, кориандра, березовые почки, травы тысячелистника, горца птичьего).

4. Эффективную детоксикацию толстого кишечника (семена льна, чага, соплодия ольхи).

5. Коррекцию нарушений метаболизма, вызванных секреторной недостаточностью поджелудочной железы (листья брусники, плоды кориандра, трава зверобоя, березовые почки).

6. Коррекцию невротических состояний, вегето-неврозов (травы душицы, Melissa, пустырника).

Исследуемые фитосборы экстрагировали, отмеряя навеску (5,0 г) сбора, заливали кипящей дистиллированной водой, настаивали в течение 15 минут, охлаждали до комнатной температуры. Экстракт в дозе 10 мл/кг вводили через зонд в желудок подопытных животных.

Обезболивающее (анальгезирующее) действие. Анальгезирующее действие фитосборов изучали на модели «уксусных корчей», которые вызывали однократным внутривенным введением 1 мл 1 % уксусной кислоты, регистрировали время их наступления и подсчитывали в течение 15 минут [4, 5]. В качестве препарата сравнения применяли анальгин внутривенно 50 мг/кг.

Жаропонижающее (антипиретическое) действие. В качестве пирогена использовали пирогенал внутримышечно в дозе 100 мкг/кг. Препарат вводили через 15 минут (лечебный режим) после инъекции пирогенала. Ректальную температуру у животных регистрировали за 0,5 ч до начала эксперимента, через 1, 2, 3, 4 и 24 ч после введения пирогена. Препаратом сравнения являлся аспирин, который применяли внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Противовоспалительное (антифлогистическое) действие. Противовоспалительное действие изучали на модели каррагенинового отека, который индуцировали субплантарным введением соответственно 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [4, 5]. Интенсивность воспа-

лительной реакции регистрировали онкометрически. В качестве препарата сравнения использовали ортофен внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Гепатопротекторное действие. Гепатопротекторное действие изучали на модели токсического гепатита, который вызывали ежедневным в течение 4 дней подкожным введением 50 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 4 мл/кг. Препараты вводили ежедневно в течение 4 дней за 15 минут и через 2 часа после отравления. В качестве препарата сравнения использовали гепатопротектор силибор в дозе 5 мг/кг. На 5-е в сыворотке крови определялась активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и выполнялась тимоловая проба [1].

Мембранопротекторное действие. Мембранопротекторное действие изучали с помощью мембранного флуоресцирующего зонда пирена [2]. В модели токсического гепатита, который вызывали ежедневным в течение 4 дней подкожным введением 50 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 4 мл/кг. Препараты вводили ежедневно в течение 4 дней за 15 минут и через 2 часа после отравления.

На 5-е сутки животных забивали декапитацией, получали эритроцитарную массу, которую подвергали гемолизу действием дистиллированной воды в соотношении 1:50 в течение 18 ч при 4 °С. Мембраны эритроцитов получали центрифугированием при 14 тыс. g в течение 10 мин., двукратно отмывали, суспензировали в 0,15 M NaCl в концентрации 0,1 мг/мл, добавляли пирен (5 мкМ), инкубировали 2 ч при 37 °С. Снимали спектры флуоресценции при длине волны возбуждения 320 нм, рассчитывали коэффициент эксимеризации K_{exim} , равный отношению интенсивности флуоресценции при 475 нм к интенсивности флуоресценции при 400 нм (F_{475}/F_{400}).

Результаты исследования и их обсуждение

Анальгезирующее действие. Полученные результаты представлены в табл. 1. В контрольной (нелеченой) группе болевой синдром отмечался через 4,5 мин после введения уксусной кислоты.

Фитосбор «Золотистый» задерживал его проявление в 1,7 раза (до 7,8 мин). Его фармакологическая эффективность была сопоставима с действием анальгина, который задерживал проявления болевого синдрома в 2,2 раза (до 9,8 мин). Фитосбор «Ароматный» не влиял на время возникновения болевых ощущений у подопытных животных. При оценке количества болевых проявлений констатировали антагонизм в отношении этого показателя у исследованных фитосборов. Фитосборы уменьшали частоту болевых проявлений: «Ароматный» – в 1,32 раза; «Золотистый» – в 3,00. Препаратом сравнения анальгин снижал частоту болевых проявлений в 3,06 раза. Полученные результаты позволяют заключить, что фармакологическая активность фитосбора «Золотистый» сопоставима с действием эталонного препарата анальгина.

Таблица 1

Анальгезирующее действие фитосборов

Наименование фитосбора	Время наступления болевого синдрома, мин.	Количество корчей
«Ароматный»	$4,7 \pm 0,2$	$23,67 \pm 1,7^*$
«Золотистый»	$7,1 \pm 0,6^*$	$11,09 \pm 1,4^*$
«Анальгин» (препарат сравнения)	$8,6 \pm 0,8^*$	$10,32 \pm 0,9^*$
Контроль	$4,4 \pm 0,3$	$32,71 \pm 3,1$

Пр и м е ч а н и е . * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

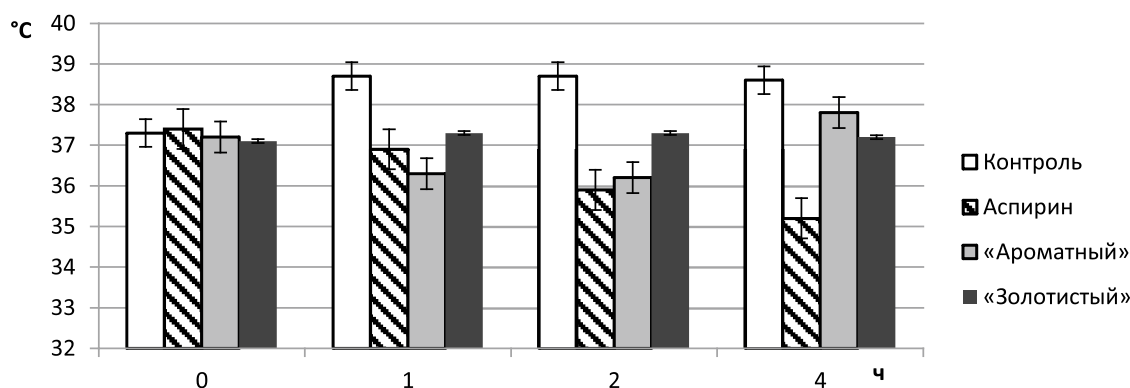


Рис. 1. Антипиретическая активность фитосборов

Жаропонижающее действие. Полученные результаты представлены на рис. 1. Исходная температура тела подопытных животных находилась в пределах физиологической нормы и составляла 37–38 °С. У контрольных крыс, которые получали только пирогенал, она существенно увеличивалась, приближаясь к 39 °С. Исследованные фитосборы препятствовали наступлению пирогенной реакции.

Однако фитосбор «Золотистый» сохранял температуру в границах физиологической нормы. Действие фитосбора «Ароматный» в некоторой степени напоминало эффект аспирина. Его фармакологическая активность на первый и второй час эксперимента была практически одинаковой, при этом температура тела снижалась ниже физиологической и составляла около 36 °С. К 3–4-му часу температура тела животных, получавших фитосбор «Ароматный» возвращалась к исходным значениям. У крыс, получавших аспирин, она продолжала снижаться до 35 °С. Полученные данные позволяют констатировать «мягкую» антипиретическую активность у фитосбора «Золотистый» и несколько большую у фитосбора «Ароматный».

Противовоспалительная активность. Результаты исследования влияния экстрактов фитосборов на развитие каррагенинового воспаления, регистрируемого по вели-

чине формирующегося отека, представлены в табл. 2. Антиэкссудативное действие через 3 часа не отмечалось у исследуемых фитосборов. Препарат сравнения ортофен уменьшал экссудацию на 63,7%. Регистрация величины отеков через 24 ч выявила противовоспалительное действие у фитосбора «Золотистый» – 23,9%, а фитосбор «Ароматный» им не обладал. Препарат сравнения ортофен уменьшал экссудацию на 55,2%. Полученные данные позволяют констатировать наличие противовоспалительной активности у фитосбора «Золотистый».

Изучение гепатопротекторной активности. Полученные данные представлены в табл. 3. У нелеченых животных с токсическим гепатитом активность АлАТ увеличивалась в 15,1 раза, АсАТ – в 10,2 раза, тимоловая проба возрастала в 7,0 раза.

Лечение фитосборами «Ароматный» и «Золотистый» и силибором снижало активность АлАТ: она превышала контрольные значения соответственно в 10,2, 10,5 и 3,9 раза. Применение этих препаратов также улучшало показатели активности АсАТ: они превышали норму соответственно в 5,3, 5,2 и 2,1 раза. Лечение фитосборами «Ароматный» и «Золотистый» и силибором снижало выраженность тимоловой пробы, значения которой превышали нормальные показатели соответственно в 2,3, 3,6 и 1,7 раза.

Таблица 2

Антиэкссудативное действие фитосборов в модели каррагенинового воспаления

Наименование фитосбора	Величина отека через 3 ч, %	Величина отека через 24 ч, %
«Ароматный»	49,4 ± 6,1	46,7 ± 5,5
«Золотистый»	47,5 ± 6,6	36,6 ± 4,8*
«Ортофен» (препарат сравнения)	24,3 ± 0,9*	23,7 ± 1,0*
Контроль	53,8 ± 3,7	51,7 ± 3,9

Примечание. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

Таблица 3

Гепатопротекторная активность фитосборов

Наименование группы	Активность АлАТ, мкМ/ч мл	Активность АсАТ, мкМ/ч мл	Тимоловая проба, отн. ед.
Контроль	0,25 ± 0,04*	0,38 ± 0,02*	2,09 ± 0,01*
«Ароматный»	2,47 ± 0,27*	1,66 ± 0,36*	4,72 ± 0,42*
«Золотистый»	2,53 ± 0,24*	1,82 ± 0,32*	7,62 ± 0,61*
«Силибор» (препарат сравнения)	0,99 ± 0,22*	0,78 ± 0,4*	3,62 ± 0,47*
Контроль (нелеченые)	3,62 ± 0,29	3,67 ± 0,35	13,98 ± 0,19

Примечание. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

Таблица 4

Влияние фитосборов на характеристики микровязкости мембран эритроцитов у крыс, отравленных четыреххлористым углеродом

Группа	F ₄₀₀	F ₄₇₅	K _{exim} (F ₄₇₅ /F ₄₀₀)
Контроль	67,9 ± 4,7	38,3 ± 3,0	0,56*
Нелеченые	87,8 ± 5,3	31,2 ± 2,1	0,33*
«Ароматный»	74,4 ± 5,9	35,1 ± 2,1	0,47*
«Золотистый»	81,1 ± 4,0	32,9 ± 2,6	0,41**

Примечания. * Различия с контрольной группой статистически достоверны.

• Различия с нелеченой группой статистически достоверны.

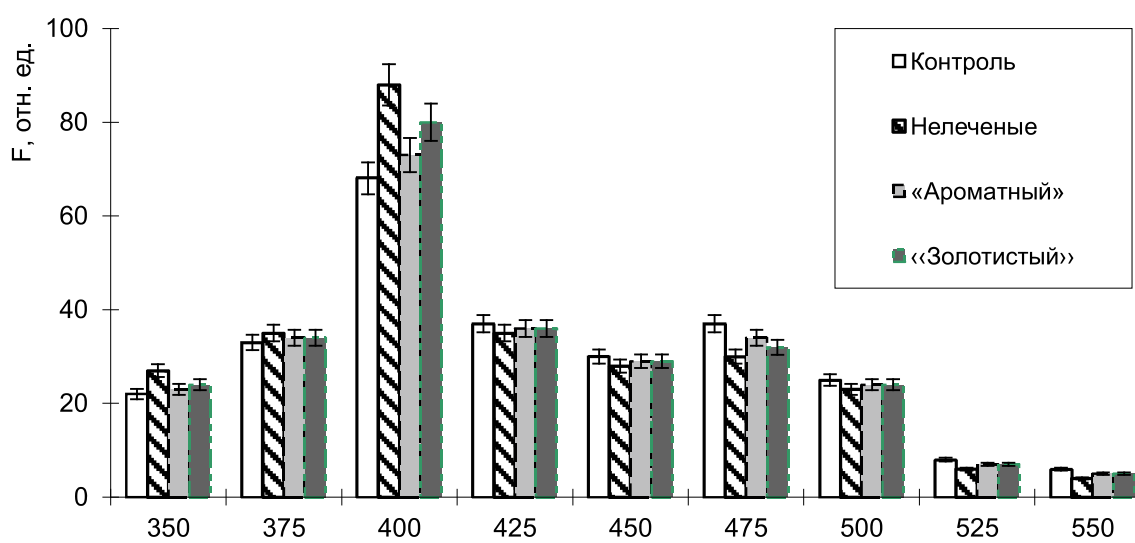


Рис. 2. Влияние фитосборов на спектры флуоресценции пирена в мембранах эритроцитов

Высокие значения тимоловой пробы свидетельствуют о нарушении функционирования гепатоцитов (паренхимы печени). Повышенный уровень АлАТ и АсАТ констатирует повреждение мембран печеночных клеток. Фармакологическое действие фитосборов «Ароматный» и «Золотистый», приводящее к улучшению исследованных биохимических показателей и сопоставимое с препаратом сравнения силибором, позволяет сделать вывод о наличии у них гепатопротекторной активности.

Оценка мембраностабилизирующей активности фитосборов. Оценить микровязкость мембран организма позволяет интегральный тест, в котором оценивается подвижность флуоресцентного зонда пирена в мембранах эритроцитов. Пирен является неполярной ярко флуоресцирующей молекулой, существующей в мономерной и димерной (эксимерной) формах и имеющей два максимума флуоресценции. Первый пик при длине волны около 400 нм характеризует концентрацию в мембране мономеров пирена, а второй – при длине волны около 475 нм – пропорционален содержанию димеров. При увеличении микровязкости биомембран закономерно возрастает доля мономерной формы флуоресцентного зонда.

Как следует из данных табл. 4 и рис. 2, в контроле K_{exim} составил 0,55 при относительной интенсивности флуоресценции эксимерной 37,3 и мономерной 68,1 формы. В группе нелеченых животных, отравленных четыреххлористым углеродом, существенно возросла флуоресценция мономерной формы (88,7) и снижалась эксимерной (30,2). K_{exim} составил всего 0,34, достоверно отличаясь от показателей контрольной группы (интактные животные).

Параметры флуоресценции пирена в мембранах эритроцитов животных, леченных экстрактами фитосборов «Ароматный» и «Золотистый», занимали промежуточное положение между показателями контрольной и группы нелеченых животных, что очень хорошо видно на рис. 2. Следует подчеркнуть, что эти показатели достоверно отличались от последних у нелеченых животных, что доказывает их положительное воздействие фитосборов. При этом эффект фитосбора «Ароматный» был выше, чем у «Золотистого» на 15 % и его K_{exim} (0,46) не имел статистически достоверных различий с контролем. Полученные данные позволяют сделать заключение о наличии мембранопротекторной активности у обоих сборов с большей выраженностью у фитосбора «Ароматный».

Заключение

Сравнительное изучение фитосборов «Ароматный» и «Золотистый» показало, что они примерно в равной степени обладают гепатопротекторным и мембранопротекторным действием. У фитосбора «Золотистый» более выражена анальгезирующая и противовоспалительная активность. Фитосбор «Ароматный» обладает мягким жаропонижающим действием, препятствует развитию пирогенной реакции и не позволяет снизиться температуре тела ниже нормальных значений.

Список литературы

1. Башкатов С.А. Биологическая активность водных экстрактов цветков ромашки, малины, корней солодки и их сочетания. / С.А. Башкатов, Е.И. Новоселова, Р.Г. Фархутдинов // Вестник Башкирского университета. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1212–1215.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – М.: Наука, 1980. – 320 с.
3. Гильмутдинова Л.Т., Фархутдинов Р.Г., Маракеева Е.А. Фитотерапия в восстановительной медицине. – Уфа: Гилем, 2011. – 120 с.
4. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровье, 1975. – 278 с.
5. Шварц Г.Я., Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.Я. Шварц, Р.Д. Сюбаев // Вестник Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ. – 2000. – № 1. – С. 44–50.

References

1. Bashkatov S.A. Biologicheskaja aktivnost' vodnykh jekstraktov cvetkov romashki, ma-liny, kornej solodki i ih sochetanija. / S.A. Bashkatov, E.I. Novoselova, R.G. Farhutdinov // Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2014. T. 19, no. 4. pp. 1212–1215.
2. Vladimirov Ju.A., Dobrecov G.E. Fluorescentnye zondy v issledovanii biologi-cheskikh membran. M.: Nauka, 1980. 320 p.
3. Gil'mutdinova L.T., Farhutdinov R.G., Marakayeva E.A. Fitoterapija v vosstanovitel'noj medicine. Ufa: Gilem, 2011. 120 p.
4. Trinus F.P., Mohort N.A., Klebanov B.M. Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva. Kiev: Zdorov'e, 1975. 278 p.
5. Shvarc G.Ja., Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov / G.Ja. Shvarc, R.D. Sjubaev // Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy i goskontrolja lekarstvennyh sredstv MZ RF. 2000. no. 1. pp. 44–50.

Рецензенты:

Егорова Н.Н., д.м.н., профессор, ученый секретарь отделения медицинских наук Академии наук Республики Башкортостан, г. Уфа;

Пупыкина К.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.

УДК 61

АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНОЙ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ОБРАЩЕНИЙ В СВЯЗИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

¹Бутова В.Г., ²Рамазанова С.С.¹ФГБУЗ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: cniis@cniis.ru;²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва

Оказание акушерско-гинекологической помощи женскому населению с заболеваниями органов репродуктивной системы является одним из приоритетных направлений деятельности лечебно-профилактических учреждений. Планирование объемов и видов медицинской помощи возможно в том случае, если своевременно и полно формируется соответствующая база данных посредством анализа обращений, показателей заболеваемости и результатов оказанной помощи женщинам за предшествующие периоды. Среди прочего закономерный научно-практический интерес представляет изучение динамики структуры обращений женщин в связи с воспалительными заболеваниями половых органов. Из результатов проведенного анализа следует, что обращаемость по поводу воспалительных заболеваний остается на протяжении ряда лет максимальной. При этом удельный вес специфических воспалительных заболеваний гениталий имеет тенденцию к увеличению в общей структуре обращений женщин.

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов, динамика структуры обращений

ANALYSIS OF OUTPATIENT OBSTETRIC CARE: DYNAMICS OF THE STRUCTURE OF APPEALS IN CONNECTION WITH INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE GENITAL ORGANS

¹Butova V.G., ²Ramazanov S.S.¹Federal state-financed health care institution «Central research Institute of dentistry and maxillofacial surgery of the Ministry of health of the Russian Federation», Moscow, e-mail: cniis@cniis.ru;²State budgetary educational institution of higher professional education «Moscow state medical dental University by A.I. Evdokimov», the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The provision of obstetric and gynecological care for female population with diseases of the reproductive system is one of the priority directions of activity for medical organizations. Planning volumes and types of medical care possible in case promptly and fully formed the basis of planning through analysis of cases, incidence rates and outcomes of the assistance, provided to women for prior periods. That is why the dynamics of the structure of the inflammatory diseases of female genital mutilation among the contingent of service for the medical organization is a natural scientific and practical interest. From this analysis, it follows that the uptake on the inflammatory diseases of female genitals is still maximum for a number of years. Thus, the share of specific inflammatory diseases of the genitals tends to increase in the overall structure of appeals to women.

Keywords: inflammatory diseases of female genitals, changes in the structure of appeals

Актуальность исследования. В условиях снижения численности населения России и прогнозируемого сохранения отрицательной динамики его возрастной структуры сбережение здоровья женщин и повышение рождаемости признаны важнейшими задачами по обеспечению национальной безопасности страны [1, 4, 5]. Становятся понятными усилия по укреплению первичного звена медицинской помощи, в том числе акушерско-гинекологической, дальнейшему развитию профилактики и диспансеризации [6].

Организация лечебно-диагностического процесса подразумевает своевременное выявление негативных тенденций и разработку комплексных мер для их устранения [2, 3]. Именно поэтому дифференцированный подход к изучению потребности насе-

ления в специализированной акушерско-гинекологической помощи при заболеваниях органов репродуктивной системы, а также мониторинг уровня и структуры заболеваемости на каждом конкретном обслуживаемом территориальном участке становятся чрезвычайно актуальными задачами, решение которых приобретает первостепенное значение.

Цель исследования: научное обоснование разработки и внедрения мероприятий по совершенствованию организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи, оказываемой по программе обязательного медицинского страхования (ОМС).

В задачи исследования входило проведение анализа акушерско-гинекологической помощи прикрепленному контингенту

посредством изучения динамики структуры воспалительных заболеваний женских половых органов.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена на кафедрах эндоскопической хирургии факультета последипломного образования (ФПДО) и общественного здоровья и здравоохранения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования (ГБОУ ВПО) «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проведено в период с 2010 по 2014 гг.

Базой исследования являлась типовая женская консультация, входящая в структуру городской поликлиники № 154 филиала № 5 Медико-санитарной части № 51 Управления здравоохранения Северного административного округа (САО) г. Москвы. Женская консультация работает в системе обязательного медицинского страхования и оказывает первичную акушерско-гинекологическую помощь взрослому населению.

С целью изучения динамики уровня и структуры заболеваемости органов репродуктивной системы по обращаемости проводились выкопировка данных и анализ сведений, полученных из первичной медицинской документации: медицинская карта амбулаторного больного, форма 025/у-04; индивидуальная карта беременной и родильницы (ф. № 111/у); талон амбулаторного пациента, форма № 025-12/у.

Исследование осуществлялось сплошным ретроспективным методом. Всего изучено 24149 случаев обращения женщин в связи с заболеваниями органов репродуктивной системы.

В процессе анализа определена динамика структуры обращений по поводу воспалительных заболеваний женской половой сферы.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа было установлено, что в структуре обращений, связанных с воспалительными заболеваниями женских половых органов, из 3051 обращения в 2010 г. доля неспецифического острого и хронического сальпингоофорита со-

ставляла $5,05 \pm 0,08\%$, неспецифического острого и хронического эндомиометрита – $2,33 \pm 0,03\%$, неспецифического острого и хронического цервицита – $16,47 \pm 0,29\%$, неспецифического вагинита – $69,65 \pm 1,25\%$, атрофического вагинита – $26,71 \pm 0,47\%$, острого бартолинита – $2,10 \pm 0,03\%$, специфических воспалительных заболеваний гениталий – $4,40 \pm 0,07\%$ (табл. 1).

Из 3117 обращений в 2011 г. доля неспецифического острого и хронического сальпингоофорита составила $4,20 \pm 0,07\%$, неспецифического острого и хронического эндомиометрита – $2,44 \pm 0,03\%$, неспецифического острого и хронического цервицита – $16,78 \pm 0,29\%$, неспецифического вагинита – $69,14 \pm 1,23\%$, атрофического вагинита – $27,82 \pm 0,49\%$, острого бартолинита – $2,34 \pm 0,03\%$, специфических воспалительных заболеваний гениталий – $5,10 \pm 0,08\%$ (табл. 2).

Из 3991 обращений в 2012 г. доля неспецифического острого и хронического сальпингоофорита составила $3,41 \pm 0,05\%$, неспецифического острого и хронического эндомиометрита – $2,36 \pm 0,03\%$, неспецифического острого и хронического цервицита – $14,98 \pm 0,23\%$, неспецифического вагинита – $64,04 \pm 1,01\%$, атрофического вагинита – $5,04 \pm 0,07\%$, острого бартолинита – $1,90 \pm 0,02\%$, специфических воспалительных заболеваний гениталий – $13,30 \pm 0,20\%$ (табл. 3).

Анализ динамики изменений структуры обращений, связанных с воспалительными заболеваниями женских половых органов, позволил установить, что доля обращений при таких заболеваниях как неспецифический острый и хронический эндомиометрит и острый бартолитит оставалась стабильной и составила в первом случае в 2010 г. $2,33 \pm 0,03\%$, в 2011 – $2,44 \pm 0,03\%$ и в 2012 г. – $2,36 \pm 0,03\%$, а во втором – соответственно $2,10 \pm 0,03\%$, $2,34 \pm 0,03\%$ и $1,90 \pm 0,02\%$.

Таблица 1

Структура обращений в 2010 году

Нозология	Абс.	Доля, %
Воспалительные заболевания женских половых органов:	3051	100,0
– неспецифический острый и хронический сальпингоофорит	154	$5,05 \pm 0,08$
– неспецифический острый и хронический эндомиометрит	71	$2,33 \pm 0,03$
– неспецифический острый и хронический цервицит	503	$16,47 \pm 0,29$
– неспецифический вагинит, в т. ч.	2125	$69,65 \pm 1,25$
атрофический вагинит	815	$26,71 \pm 0,47$
– острый бартолитит	64	$2,10 \pm 0,03$
– специфические воспалительные заболевания гениталий	134	$4,40 \pm 0,07$

Таблица 2

Структура обращений в 2011 году

Нозология	Абс.	Доля, %
Воспалительные заболевания женских половых органов:	3117	100,0
– неспецифический острый и хронический сальпингоофорит	131	4,20 ± 0,07
– неспецифический острый и хронический эндомиометрит	76	2,44 ± 0,03
– неспецифический острый и хронический цервицит	523	16,78 ± 0,29
– неспецифический вагинит, в т. ч.	2155	69,14 ± 1,23
атрофический вагинит	867	27,82 ± 0,49
– острый бартолинит	73	2,34 ± 0,03
– специфические воспалительные заболевания гениталий	159	5,10 ± 0,08

Таблица 3

Структура обращений в 2012 году

Нозология	Абс.	Доля, %
Воспалительные заболевания женских половых органов:	3991	100,0
– неспецифический острый и хронический сальпингоофорит	136	3,41 ± 0,05
– неспецифический острый и хронический эндомиометрит	94	2,36 ± 0,03
– неспецифический острый и хронический цервицит	598	14,98 ± 0,23
– неспецифический вагинит, в т. ч.	2556	64,04 ± 1,01
атрофический вагинит	1013	5,04 ± 0,07
– острый бартолинит	76	1,90 ± 0,02
– специфические воспалительные заболевания гениталий	531	13,30 ± 0,20

Доля обращений по поводу неспецифического острого и хронического сальпингоофорита последовательно уменьшалась и составила в 2010 г. $5,05 \pm 0,08\%$, в 2011 – $4,20 \pm 0,07\%$ и в 2012 г. – $3,41 \pm 0,05\%$. Аналогичная картина установлена и при неспецифическом остром и хроническом цервиците – соответственно $16,47 \pm 0,29\%$, $16,78 \pm 0,29$ и $14,98 \pm 0,23\%$, а также неспецифическом вагините – соответственно $69,65 \pm 1,25\%$, $69,14 \pm 1,23$ и $64,04 \pm 1,01\%$, включая и атрофический вагинит – $26,71 \pm 0,47\%$, $27,82 \pm 0,49$ и $5,04 \pm 0,07\%$.

Однако доля обращений по поводу специфических воспалительных заболеваний гениталий, наоборот, последовательно возрастала и составила в 2010 г. $4,40 \pm 0,07\%$, 2011 – $5,10 \pm 0,08\%$, а в 2012 г. достигла максимума – $13,30 \pm 0,20\%$.

Выводы

Структура обращений по поводу воспалительных заболеваний женских половых органов за трехлетний период наблюдения изменилась: при большинстве нозологий численность обращений последовательно уменьшалась, тогда как доля специфических воспалительных заболеваний гениталий увеличилась с $1,99 \pm 0,02\%$ в 2010 г. до $2,12 \pm 0,02\%$ в 2011 и $5,34 \pm 0,05\%$ в 2012 г.

Список литературы

1. Вартапетова Н.В. Научное обоснование, разработка и внедрение организационно-функциональной модели акушерско-гинекологической и перинатальной помощи на современном этапе: Автореф. Дис. ... доктора мед. наук: 14.02.33 (Общественное здоровье и здравоохранение) / Вартапетова Н.В. – М., 2011. – 49 с. URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/abstracts/vartapetova.pdf> (дата доступа 22.03.2015).
2. Максимова В.Б. Совершенствование планирования численности медицинского персонала консультативно-диагностических центров федеральной подчинения: Дис. ... кандидат медицинских наук: 14.00.33 (Общественное здоровье и здравоохранение) / Максимова В.Б. – М., 2008. – 165 с.
3. Скачкова Е.А. Новые подходы к управлению качеством оказания акушерско-гинекологической помощи: Дис. ... кандидат медицинских наук: 14.00.01 (Акушерство и гинекология) / Скачкова Е.А. – Самара, 2005. – 127 с.
4. Стародубов В.И., Тихомиров А.В. Социальная безопасность здравоохранения // Главный врач: хозяйство и право. – 2009. – № 2. – С.32-37. – URL: <http://tav.preview.net.ua/uploads/files/avt-0199.docx> (дата доступа 22.03.2015).
5. Суханова Л.П. Эволюция акушерской патологии в России / Л.П. Суханова, В.А. Глушенкова, Т.В. Кузнецова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 4. – URL: <http://www.medlit.ru/j/zdr/zdr100427.htm> (дата доступа 22.03.2015).
6. Сухих Г.Т. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян // Матер. XXV Междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2012. – С. 2–12. URL: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_nt12.pdf (дата доступа 22.03.2015).

References

1. Vartapetova N.V. Nauchnoe obosnovanie, razrabotka i vnedrenie organizacionno-funktional'noj modeli akushersko-ginekologicheskoy i perinatal'noj pomoshhi na sovremennom etape: Avtoref. Dis. ... doktora med. nauk: 14.02.33 (Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie) / Vartapetova N.V. M., 2011. 49 p. URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/abstracts/vartapetova.pdf> (data dostupa 22.03.2015).
2. Maksimova V.B. Sovershenstvovanie planirovaniya chislennosti medicinskogo personala konsul'tativno-diagnosticheskikh centrov federal'nogo podchineniya: Dis. ... kandidat medicinskih nauk: 14.00.33 (Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie) / Maksimova V.B. M., 2008. 165 p.
3. Skachkova E.A. Novye podhody k upravleniju kachestvom okazaniya akushersko-ginekologicheskoy pomoshhi: Dis. ... kandidat medicinskih nauk: 14.00.01 (Akusherstvo i ginekologiya) / Skachkova E.A.. Samara, 2005. 127 p.
4. Starodubov V.I., Tihomirov A.V. Social'naja bezopasnost' zdavoohraneniya // Glavnyj vrach: hozjajstvo i pravo. 2009. no. 2. pp. 32–37. URL: <http://tav.preview.net.ua/uploads/files/avt-0199.docx> (data dostupa 22.03.2015).
5. Suhanova L.P. Jevoljucija akusherskoj patologii v Rossii / L.P. Suhanova, V.A. Glushenkova, T.V. Kuznecova //

Zdavoohranenie Rossijskoj Federacii. 2010. № 4. URL: <http://www.medlit.ru/j/zdr/zdr100427.htm> (data dostupa 22.03.2015).

6. Suhii G.T. Uluchshenie reproduktivnogo zdorov'ja strategicheskaja zadacha zdavoohraneniya Rossii / G.T. Suhii, L.V. Adamjan // Mater. XXV Mezhdunar. kongressa s kursom jendoskopii «Novye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij. M., 2012. pp. 2–12. URL: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_nt12.pdf (data dostupa 22.03.2015).

Рецензенты:

Гуревич К.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва;

Зими́на Э.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

УДК 616.94:616.12-073.97-71:616-053.32

НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ПРЕДИКЦИИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Буштырев В.А., Чернавский В.В., Землянская Н.В., Алексеева Н.Е.,
Бекеев К.В., Шарапов О.М., Барина В.В.

ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, e-mail: perinatal-rost@mail.ru

Неинвазивная диагностическая система HeroDuet позволяет зафиксировать снижение базального ритма или уменьшение его вариабельности у новорожденного, обрабатывая данные ЭКГ, исходящие от пациента, осуществляя анализ вариабельности базального ритма и отражая степень повышения риска заражения крови новорожденного. С целью оценки эффективности применения диагностической системы HeroDuet для предикции септических состояний у новорожденных на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Ростовского областного перинатального центра были обследованы 24 пациента с массой тела при рождении от 700 до 2850 г. В 1-ю группу вошли пациенты с низким показателем Hero (менее 1), что позволяло прогнозировать низкий риск развития сепсиса, во 2-ю группу вошли новорожденные со средним и высоким показателем Hero. При проведении анализа также учитывались данные общеклинического, лабораторного обследования и данные оценки по шкале КШОНН. У пациентов 1-й группы отмечались более низкие значения оценки по шкале КШОНН (В.А. Буштырев, 2005). Во 2-й группе обнаружены более высокие значения С-реактивного белка. Круглосуточный мониторинг состояния реактивности сердечно-сосудистой системы новорожденного с помощью системы HeroDuet позволяет вовремя заподозрить септические осложнения у новорожденных.

Ключевые слова: HeroDuet, вариабельность сердечного ритма, сепсис, новорожденный, шкала КШОНН, С-реактивный белок

NON-INVASIVE METHOD OF PREDICTION OF SEPTIC COMPLICATIONS IN NEWBORNS

Bushtyrev V.A., Chernavskiy V.V., Zemlyanskaya N.V., Alekseeva N.E.,
Bekeev K.V., Sharapov O.M., Barinova V.V.

Perinatal Center of Rostov region, Rostov-on-Don, e-mail: perinatal-rost@mail.ru

Non-invasive diagnostic system HeroDuet allows to fix the decrease of basal rate or a decrease in its variability in the newborn, processing ECG data coming from the patient, carrying out analysis of the variability of the basal rate and reflecting the degree of increased risk of blood infection of the newborn. In order to evaluate the effectiveness of the HeroDuet diagnostic system in predictions of sepsis in newborns in the neonatal intensive care unit in Rostov Regional Perinatal Center we examined 24 patients with birth weights of 700 to 2850. The first group consisted of patients with a low Hero index (less than 1), which allows to predict a low risk of sepsis, the second group included infants with middle and high Hero index. In the analysis, we also took into account the data of general clinical, laboratory examination and data of evaluation according to the KSHONN scale (V. Bushtyrev, 2005). Patients of the first group had lower values on the KSHONN scale. In the second group, we found higher values of C-reactive protein. Monitoring of the cardiovascular system state of reactivity in the newborn with the help of the system HeroDuet allows to suspect septic complications in newborns in time.

Keywords: HeroDuet, cardiovascular variability, sepsis, newborn, KSHONN scale, C-reactive protein

Как известно, универсальным индикатором компенсаторно-приспособительных реакций организма является сердечно-сосудистая система, деятельность которой отражает состояние регуляторных механизмов, а также адаптивные возможности организма в целом. Реакция синоатриального узла универсальна и отражается в значениях ритма сердца адекватно конкретной ситуации. Регистрация вариабельности сердечного ритма позволяет объективно оценивать степень активности регуляторных механизмов и составлять представление о выраженности приспособительных реакций организма на стрессовое воздействие [2]. Показатели вариабельности у здоровых новорожденных в стандартных условиях регистрации характеризуются относительным постоянством и, следовательно, могут ха-

рактеризовать вегетативный гомеостаз. Выраженные отклонения данного параметра нередко бывают первым сигналом развития патологических синдромов, например, септических осложнений, или указывают на то, что внешне благополучное состояние здоровья новорожденного обеспечивается напряжением адаптационно-компенсаторных механизмов [3].

Методика кардиоинтервалографии еще с 80-х годов XX века стала широко применяться в таких областях медицины, как акушерство, неонатология, кардиология, неврология, функциональная диагностика в качестве удобного, неинвазивного и сравнительно недорогого метода, оставаясь актуальной на сегодняшний день. Динамика значений сердечного ритма зачастую опережает изменения клинко-лабораторных,

электрокардиографических, рентгенологических и других данных, позволяя врачу обосновать сдержанную либо активную тактику. На сегодняшний день зафиксировать снижение базального ритма и (или) уменьшение его вариабельности у новорожденного позволяет неинвазивная система HeroDuet, которая обрабатывает данные ЭКГ от одного или двух пациентов, осуществляя анализ вариативности R-R интервалов. Условный индекс, вычисляемый на основе показателей вариабельности базального ритма, отражает степень повышения риска заражения крови новорожденных. Значение индекса Него отражает коэффициент повышенного риска развития септического состояния у конкретного пациента в ближайшие 24 часа [3].

Показатели HeroDuet изменяются при следующих патологических состояниях: сепсис (диагностированный на основании клинических проявлений и подтвержденный бактериологическим исследованием), некротический энтероколит, фокальные инфекции у новорожденных (пневмония, менингит, воспаление подкожно-жировой клетчатки), респираторный дистресс-синдром, патология головного мозга (в том числе внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени). Показатель Него предназначен для использования наряду с другими данными клинических наблюдений, и повышение его значения само по себе не может служить основанием для диагностики сепсиса, а только лишь указывает на более высокую вероятность заражения крови [4].

Цель настоящего исследования: оценить эффективность применения диагностической системы HeroDuet для предикции развития септических состояний у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Ростовского областного перинатального центра в период с июня по декабрь 2014 года были обследованы 24 пациента, находившихся под круглосуточным мониторингом системой HeroDuet с массой тела при рождении от 700 до 2850 г. Показатель Него интерпретировался следующим образом: меньше 1,0 – низкий риск развития сепсиса, от 1,0 до 2,0 – средний, свыше 2,0 – высокий риск септических осложнений. При анализе клинико-лабораторных данных и оценке показателя HeroDuet наблюдаемые пациенты были условно разделены на 2 группы: в 1-ю группу (14 новорожденных) вошли пациенты с показателем Него менее 1,0, что позволяло прогнозировать низкий риск развития септических осложнений. Во 2-ю группу (10 пациентов) вошли новорожденные со средним и высоким показателем Него (более 1,0). Медиана массы в первой группе составила 1610 граммов (от 840 до 1860 г), во второй

группе – 1150 граммов (от 820 до 1290 г). Медиана гестационного срока в первой и второй группе составила 31,5 недели. При проведении анализа принимались во внимание данные общеклинического обследования, бактериологических посевов, а также шкала КШОНН (клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных) (Буштырев В.А., 2005) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были оценены по шкале КШОНН в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и при переводе в отделение патологии новорожденных. Обращали на себя внимание более низкие значения оценки по шкале КШОНН у пациентов 1-й группы, то есть с низким риском развития септических осложнений: медиана оценки по шкале КШОНН в первой группе составила 6 (от 4 до 8) баллов, во второй группе 8 (от 6 до 10) баллов. Различия уровня признака в сравниваемых группах были статистически значимы ($p < 0,05$).

Кроме того, во 2-й группе пациентов со средним и высоким риском развития септических осложнений, по данным мониторинга HeroDuet, обнаружены более высокие значения С-реактивного белка, как одного из биохимических маркеров системного воспалительного ответа (медиана уровня С-реактивного белка в 1 группе составила 6,95, во второй группе – 9,4). Однако, различия уровня признака в сравниваемых группах были статистически не значимы ($p > 0,05$).

В качестве клинического примера необходимо привести одно наблюдение во 2-й группе: новорожденный с тяжелым течением сепсиса, массой при рождении 700 граммов, срок гестации 27 недель. После длительного лечения (в течение 21 дня), сопровождавшегося неоднократной коррекцией антибактериальной терапии, проведением повторных курсов иммунозаместительной терапии, пациент был подключен к системе HeroDuet. Нарастание индекса Него при круглосуточном мониторинговании явилось показанием для повторного внеочередного забора крови на стерильность, в результате чего был диагностирован грибковый сепсис. Это позволило своевременно начать антимикотическую терапию и добиться улучшения состояния новорожденного.

Заключение

В результате проведенного исследования отмечена корреляция индекса Него с балльной оценкой состояния новорожденного по шкале КШОНН, что, вероятно, соответствует более выраженному напря-

жению адаптационных механизмов при ухудшении статуса пациента. Также отмечены более высокие уровни С-реактивного белка в группе пациентов с высокими значениями индекса Неро, что подтверждает прогностическую значимость данного показателя в отношении септических осложнений, так как недавними исследованиями было показано, что С-реактивный белок является маркером бактериемии [5].

Таким образом, круглосуточный мониторинг состояния реактивности сердечно-сосудистой системы новорожденного с помощью системы НероDuet позволяет вовремя заподозрить септические осложнения у новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, назначить, зачастую внепланово, необходимые лабораторные исследования и своевременно провести коррекцию терапии. Применение системы НероDuet может быть особенно эффективным в стационарах с ограниченными возможностями лабораторной диагностики, позволяя прогнозировать септические осложнения без дополнительных инвазивных манипуляций.

Список литературы

1. Буштырев В.А., Задириева С.В., Оборотова И.Н., Абрамова М.В. Клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного. // Практическая медицина. – 2008. – Вып. 30. – С. 26.
2. Fairchild K.D., Sinkin R.A., Davalian F., Blackman A.E., Swanson J.R., Matsumoto J.A., Lake D.E., Moorman J.R., Blackman J.A. Abnormal heart rate characteristics are associated with abnormal neuroimaging and outcomes in extremely low birth weight infants // Journal of Perinatology. – 2014, May. – Vol. 34, Issue 5. – P. 375–379.
3. Karen D. Fairchild, Judy L. Aschner. HeRO monitoring to reduce mortality in NICU patients. // Research and Reports in Neonatology. – 2012. – Vol. 2. – P. 65–76.
4. Karen D. Fairchild, Robert L. Schelonka, David A. Kaufman, Waldemar A. Carlo, John Kattwinkel, Peter J. Porcelli, Cristina T. Navarrete, Eduardo Bancalari, Judy L. Aschner, M. Whit Walker, Jose A. Perez, Charles Palmer, Douglas E. Lake, T. Michael O'Shea, J. Randall Moorman. Septicemia mor-

tality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial // Pediatric Research. – 2013, November. – Vol. 74, Issue 5. – P. 570–575.

5. Pääkkönen M., Kallio M.J., Kallio P.E., Peltola H. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2013, Mar. – Vol. 49, issue 3. – P. E189–E192.

References

1. Bushtyrev V.A., Zadirieva S.V., Oborotova I.N., Abramova M.V. Klinicheskaja shkala ocenki nedonoshennogo novorozhdennogo. // Prakticheskaja medicina. 2008. Vyp. 30. p. 26.
2. Fairchild K.D., Sinkin R.A., Davalian F., Blackman A.E., Swanson J.R., Matsumoto J.A., Lake D.E., Moorman J.R., Blackman J.A. Abnormal heart rate characteristics are associated with abnormal neuroimaging and outcomes in extremely low birth weight infants. // Journal of Perinatology. 2014, May. Vol. 34, Issue 5. pp. 375–379.
3. Karen D. Fairchild, Judy L. Aschner. HeRO monitoring to reduce mortality in NICU patients. // Research and Reports in Neonatology. 2012. Vol. 2. pp. 65–76.
4. Karen D. Fairchild, Robert L. Schelonka, David A. Kaufman, Waldemar A. Carlo, John Kattwinkel, Peter J. Porcelli, Cristina T. Navarrete, Eduardo Bancalari, Judy L. Aschner, M. Whit Walker, Jose A. Perez, Charles Palmer, Douglas E. Lake, T. Michael O'Shea, J. Randall Moorman. Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial // Pediatric Research. 2013, November. Vol. 74, Issue 5. pp. 570–575.
5. Pääkkönen M., Kallio M.J., Kallio P.E., Peltola H. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections // Journal of Paediatrics and Child Health. 2013, Mar. Vol. 49, issue 3. pp. E189–E192.

Рецензенты:

Буштырева И.О., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 4 Ростовского государственного медицинского университета, ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону;

Курочка М.П., д.м.н., сотрудник кафедры акушерства и гинекологии № 4 Ростовского государственного медицинского университета, ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону.

УДК 616-073-072.8-092.9

КОМПЛЕКСНАЯ ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Воронков А.В., ¹Поздняков Д.И., ²Воронкова М.П.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, e-mail: prohor77@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград

Проведена оценка нового подхода к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения. Исследование проводилось на беспородных мышках-самцах, подвергавшихся 10-дневной физической нагрузке в тесте «принудительное плавание с 20%-й нагрузкой от массы тела животного». Впоследствии оценивали психоэмоциональное состояние и локомоторную активность мышей в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Для оценки некоторых показателей общего обмена проводили клинический анализ крови и мочи. В результате исследования установлено значительное снижение работоспособности (продолжительность плавания на 10-й день по сравнению с исходным значением статистически достоверно снизилась на 48,2%, по сравнению с интактными животными – на 53,4%). Оценка психоэмоционального статуса выявила повышение уровня тревожности и снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности мышей после перенесенных нагрузок. В периферической крови группы животных, подвергавшихся истощающим физическим и психоэмоциональным нагрузкам, по сравнению с интактной группой наблюдался выраженный лейкоцитоз (содержание лейкоцитов возросло на 46,36%), кроме того, в моче отмечалась выраженная протеинурия (содержание белка в моче составило $0,94 \pm 0,025$ г/л) и кетонурия (обнаружены кетоновые тела $0,325 \pm 0,083$ ммоль/л). Данные, полученные на 10-й день эксперимента, свидетельствуют о перенесенных животными нагрузках, следовательно, новый методический подход к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения в 10-дневный период с использованием 20%-й нагрузки от массы тела животного можно считать валидным.

Ключевые слова: физическая нагрузка, психоэмоциональное перенапряжение, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, принудительное плавание

COMPREHENSIVE VALIDATION ASSESSMENT OF A NEW METHODOLOGICAL APPROACH TO THE STUDY OF PHYSICAL AND MENTAL STRAIN IN THE EXPERIMENT

¹Voronkov A.V., ¹Pozdnyakov D.I., ²Voronkova M.P.

¹Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-a branch of state educational institution of higher professional education «Volgograd state medical University», Pyatigorsk, e-mail: prohor77@mail.ru;

²Volgograd state medical University, Volgograd

Evaluated a new approach to the study of the physical and stress strain. The study was carried out on outbred mice -males exposed to 10 daily physical activity in forced swimming test with 20% by mass of the animal body. Subsequently estimated emotional state and locomotor activity of mice in tests of the «open field» and «elevated cross maze». To assess some indicators General exchange of clinical analysis of blood and urine. The study found a significant reduction in health (the duration of the voyage on the 10th day, compared with the baseline value statistically significantly decreased 48,2%, compared with intact animals at 53,4 percent). Assessment of emotional status showed elevated levels of anxiety, and reduced physical and approximately-research activity of mice after suffering loads. In the peripheral blood of animals exposed to debilitating physical and emotional stress, compared to non-treated group showed marked leukocytosis (white blood cell count increased by 46,36 %), in addition to urine marked proteinuria (protein in the urine was $0,94 \pm 0,025$ g/l) and ketonuria (found ketones $0,325 \pm 0,083$ mmol/l). Data obtained on the 10th day of the experiment indicate loads transferred animals, therefore, a new methodological approach to the study of physical and stress strain in the 10-day period using 20% of the load from the body weight of the animal, can be considered valid.

Keywords: physical activity, stress, open field, elevated cross maze, forced swimming

В современных условиях лекарственные средства используются не только для лечения и коррекции патологических состояний, но и практически здоровыми людьми с целью адаптации к изменяющимся условиям среды, улучшения качества жизни [1]. Примером может служить фармакологическое обеспечение спортсменов, людей экстремальных профессий (космонавты, альпинисты, шахтеры, личный состав во-

енизированных формирований и т.д.), профилактика психоэмоциональных и физических нарушений при смене климатических и часовых поясов и т.д. [5].

Для оценки перенесенных физических и стрессовых нагрузок существует большое количество различных методик [4]. Однако ввиду индивидуальных особенностей организма животного в экспериментальных условиях не всегда представляется возмож-

ным адекватно оценить степень перегрузок, поэтому актуальной становится разработка новых методических подходов к изучению психоэмоционального и физического перенапряжения.

Цель работы

Цель данного исследования состояла в комплексной валидационной оценке нового методического подхода к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения в эксперименте.

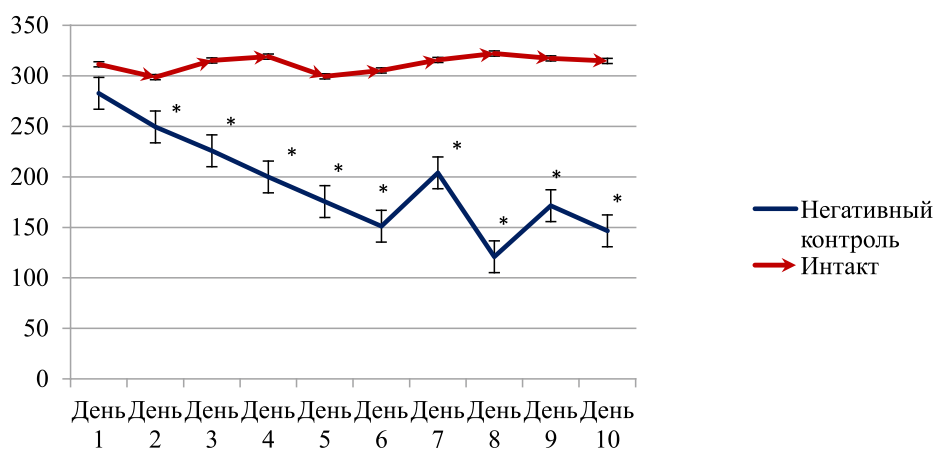
Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 45 беспородных мышках-самцах, массой 20–25 граммов, разделенных на 2 группы. Первая группа – 30 intactных животных. Вторая группа – 15 мышей (группа негативного контроля), в течение 10 дней подвергалась физическим нагрузкам в тесте «принудительное плавание «до отказа» с модифицированной 20%-й нагрузкой от массы тела животного. Intactные животные также подвергались принудительному плаванию с аналогичной нагрузкой группами по 10 мышей, с периодами отдыха. Плавание осуществлялось в цилиндре диаметром 10 см и высотой 30 см с водой температурой 15 °C (аверсивная среда). Время плавания фиксировалось. Для оценки психоэмоционального статуса использовали тесты «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» в начале эксперимента и по истечении 10-дневного плавания. Для оценки состояния некоторых показателей общего обмена проводили клинический анализ крови с использованием анализатора Mindray BC-2800Vet и клинический анализ мочи на анализаторе CL-50 URINE ANALYZER. Результаты опытов выражали в % к intactной группе. Статистическую обработку данных осуществляли путем проверки данных на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе intactных мышей исходное время плавания составило $311,32 \pm 17,352$ сек. На протяжении всех 10 дней эксперимента продолжительность плавания intactной группы мышей оставалась практически неизменной (рисунок).

Исходное время плавания группы негативного контроля составляло $282,65 \pm 24,389$ сек. Начиная со второго дня продолжительность плавания данной группы животных уменьшалась практически линейно, до значения $151,15 \pm 16,387$ сек, что соответствует 6-му дню плавания с нагрузкой. Таким образом, на 6-й день эксперимента продолжительность плавания мышей группы негативного контроля уменьшилась на 46,5% относительно исходного значения и на 50,5% относительно intactной группы. Изменения носили достоверный характер ($P \leq 0,05$). На седьмой день в группе мышей, ежедневно подвергавшихся плаванию с 20%-й нагрузкой, наблюдалось увеличение работоспособности. Так, время плавания возросло, до $204 \pm 23,191$ сек, что составляет 125,9% относительно 6-го дня плавания данной группы животных. Однако затем у группы негативного контроля наблюдалось дальнейшее снижение продолжительности принудительного плавания, до $121 \pm 11,801$ сек, т.е. на 40,69% относительно времени 6-го дня плавания данной группы мышей и на 62,4% по сравнению с intactной группой (рисунок). На 10-й день в группе негативного контроля продолжительность плавания статистически достоверно ($P \leq 0,05$) снизилась на 48,2% относительно исходного значения и на 53,4% по сравнению с intactной группой.



Продолжительность плавания intactных животных и группы негативного контроля.

Примечание. * – достоверно относительно intactной группы ($P \leq 0,05$)

При оценке психоэмоционального статуса в тесте «открытое поле» у животных, подвергавшихся ежедневным физическим и психоэмоциональным нагрузкам, было установлено статистически достоверное снижение количества пройденных квадратов на 38,93 % и числа стоек на 184,2 % относительно исходного значения (табл. 1). Относительно интактной группы также было установлено статистически достоверное ($P \leq 0,05$) снижение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности на 40,83 % и 257,9 % соответственно. Полученные в тесте «открытое поле» данные свидетельствуют о значительном уменьшении двигательной и исследовательской активности, причем падение поисковой активности преимущественно произошло за счет снижения вертикальной ее составляющей (число стоек), что может свидетельствовать о значительном перенапряжении скелетной мускулатуры [6] и согласуется с результатами теста принудительного плавания.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт («ПКЛ»)» у группы негативного контроля произошло снижение количества переходов между рукавами «ПКЛ» на 26,92 % и числа стоек на 25 %, без статистической достоверности относительно исходного значения. В сравнении с интактной группой наблюдалась аналогичная тенденция. Количество переходов достоверно ($P \leq 0,05$) снизилось на 47,37 %, число стоек на 60,78 %, что коррелирует с данными, полученными в тесте «открытое поле» и также может свидетельствовать о снижении поисковой и двигательной активности.

Кроме того, наблюдалось снижение времени пребывания животных, подвергавшихся ежедневным физическим и пси-

хоэмоциональным перегрузкам, в открытых рукавах «ПКЛ» более чем в 7 раз ($\Delta\%$ 614,29 %) и увеличение времени нахождения в центральном квадрате на 270,59 %, по сравнению с исходными показателями. Относительно интактной группы данные показатели изменялись аналогично, так время в открытых рукавах «ПКЛ» снизилось более чем в 5 раз, а продолжительность нахождения в центральном квадрате увеличилась на 88,46 %. Изменения носили достоверный характер. Значительно возросла и продолжительность груминга у группы негативного контроля изменения относительно исходного значения составили 156,41 %, в сравнении с интактной группой время груминга увеличилось на 128,31 % без статистической достоверности (табл. 2).

Приведенные данные позволяют предположить, что перенесенные физические нагрузки способствовали формированию тревожности у животных [3].

Проведенный клинический анализ крови показал, что в группе животных, подвергавшихся длительным физическим нагрузкам наблюдается увеличение количества лейкоцитов на 46,36 % относительно интактной группы мышей, при этом значительно увеличилось содержание моноцитов (61,01 %). Содержание гемоглобина и тромбоцитов незначительно повысилось (табл. 3). Возникшие изменения состава периферической крови у группы негативного контроля, вероятно, связаны с возросшей активностью симпатно-адреналовой системы, а также усиленной деятельностью коры надпочечников, что в свою очередь является следствием стресса, во время перенесенных физических и психоэмоциональных нагрузок [2].

Таблица 1
Изменение физического и психоэмоционального статуса животных в тесте «открытое поле»

Открытое поле		Число пройденных квадратов	Число стоек	Число заглядываний	Груминг	Время в центральном квадрате
Исходное значение	Ср. знач.	97,75	10,8	2,5	2,55	2,55
	+/-	6,231	1,358	0,494	1,225	1,148
После 10 дней плавания	Ср. знач.	59,7	3,8	2,6	1,75	1,6
	+/-	5,13	0,863	0,386	0,691	0,892
$\Delta\%$		- 38,93 % ^δ	- 184,2 % ^δ	4 %	- 45,71 %	- 59,38 %
Интактная группа	Ср. знач.	100,89	13,6	2,3	3,11	2,9
	+/-	4,348	2,541	0,657	1,755	1,523
$\Delta\%$		- 40,83 %*	- 257,9 %*	8,7 %	- 77,71 %	- 81,25 %

Примечания. * – достоверно относительно интактной группы ($P \leq 0,05$), δ – достоверно относительно исходного значения ($P \leq 0,05$).

Таблица 2

Изменение физического и психоэмоционального статуса животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

ПКЛ		Время в закр. рук.	Время в центр. квадр.	Время в откр. рук.	Стойки	Груминг	Число переходов
Исходное значение	Ср. знач.	100,6	11,9	67,5	3,4	1,95	3,9
	+/-	11,881	1,633	11,743	0,741	0,977	0,684
После 10 дней плавания	Ср. знач.	126,45	44,1	9,45	2,55	5	2,85
	+/-	8,099	5,894	3,908	0,573	1,988	0,35
$\Delta \%$		20,44 %	270,59 ^δ	- 614,29 % ^δ	- 25 %	156,41 %	- 26,92 %
Интактная группа	Ср. знач.	109,3	23,4	47,3	4,1	2,19	4,2
	+/-	13,852	2,658	6,337	0,169	1,011	0,844
$\Delta \%$		15,69 %	88,46 %*	- 400,53 %*	- 60,78 %	128,31 %	-47,37 %

Пр и м е ч а н и я . * – достоверно относительно интактной группы ($P \leq 0,05$), δ – достоверно относительно исходного значения ($P \leq 0,05$).

Таблица 3

Изменения состава периферической крови, после перенесенных физических и психоэмоциональных нагрузок

Показатель		WBC* 10 ⁹ /L	LYM* 10 ⁹ /L	MON* 10 ⁹ /L	GRAN* 10 ⁹ /L	RBC* 10 ¹² /L	HGB, g/L	PLT* 10 ⁹ /L
Негатив. Контроль	Ср. знач.	8,352	3	0,59	4,76	5,799	108,8	519,3
	+/-	0,493	0,296	0,106	0,574	0,187826	3,002	36,775
Интакт	Ср. знач.	4,48	1,765*	0,23*	2,8*	5,59	100,6	466,75
	+/-	0,448	0,342	0,036	0,381	32,825	2,5602	25,617
$\Delta \%$		+ 46,36%*	+ 41,76%*	+ - 61,01 %*	+ 41,17%*	- 3,6%	+ 7,54%	+ 10,12%

Пр и м е ч а н и е . * – достоверно относительно интактной группы ($P \leq 0,05$).

Таблица 4

Изменения состава мочи после перенесенных физических и психоэмоциональных нагрузок

Показатель		Лейкоциты кл/мкмоль	Кетоны ммоль/л	Белок г/л	Глюкоза ммоль/л	Эритроциты кл/мкл	pH
Опыт	Ср. знач	84,25	0,325	0,94*	0	22,5	6,475
	+/-	33,441	0,083	0,280	0	10,8002	0,236
Интакт	Ср. знач	0	0	0,025	0	0	6,6
	+/-	0	0	0,0170783	0	0	0,305505

Пр и м е ч а н и е . * – достоверно относительно интактной группы ($P \leq 0,05$).

При анализе мочи в группе животных, подвергавшихся ежедневному принудительному плаванию, наблюдалась выраженная протеинурия, содержание белка возросло в 37,6 раз относительно значения интактной группы. Обнаружены кетоновые тела в количестве $0,325 + 0,083$ ммоль/л. Ввиду изменения состава периферической крови у данных животных наблюдались лейкоцитурия и микрогематурия (табл. 4).

Полученные данные о составе мочи, в частности протеинурия и кетонурия, также свидетельствуют о значительном физическом и эмоциональном перенапряжении организма животных [2].

Выводы

Продолжительность принудительного плавания с 20%-й нагрузкой от массы тела животного на 10-й день достоверно снизи-

лась на 48,2% по сравнению с исходными данными и на 53,4% относительно интактной группы. При оценке психоэмоционального статуса и локомоторной активности в тесте «открытое поле» было выявлено статистически достоверное снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности на 38,93% и числа стоек на 184,2% относительно исходного значения, относительно интактной группы на 40,83% и 257,9% соответственно. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» наблюдалось повышение уровня тревожности, о чем свидетельствует достоверное уменьшение времени пребывания животных в открытых рукавах креста более чем в 7 раз, по сравнению с исходными показателями, и более чем в 5 раз, относительно интактной группы, а также увеличение продолжительности гриминга на 156,41%, относительно исходного значения и в сравнении с интактной группой на 128,31%. Определенные показатели состава периферической крови и мочи группы негативного контроля показали наличие выраженного лейкоцитоза (содержание лейкоцитов возросло на 46,36%, относительно интактной группы), а также значительного количества белка ($0,94 \pm 0,025$ г/л) и кетоновых тел ($0,325 \pm 0,083$ ммоль/л) в моче, что может свидетельствовать о перенесенном физическом и психоэмоциональном перенапряжении. Сопоставляя полученные данные, можно сделать вывод, что новый методический подход к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения на протяжении 10 дней с 20%-й нагрузкой от массы тела животного является валидным и может применяться в экспериментальной практике.

Список литературы

1. Гаврев А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндольного ряда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 25–30.
2. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 882 с.
3. Леушкина Н.Ф., Федорова А.М., Ахмадеев А.В. Характеристика поведения у предпочитающих алкоголь крыс в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» и со-

держания катехоламинов после действия стрессора // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. члена-кор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

5. Фармакология спорта. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др. – Киев.: Олимп. л-ра, 2010. – 640 с.

6. Цублова Е.Г., Иванова Т.Н. Влияние новых производных пиридина на индивидуальное поведение мышей в обычных условиях и при воздействии физической нагрузки // Электронный научный журнал «Медицинский университет». – 2012. – Вып. 4 (11). Октябрь-декабрь. – С. 9–13.

References

1. Gavrev A.I., Marysheva V.V., Shabanov P.D. Aktoprotekturnoe dejstvie antigipoksantov tiazoloindol'nogo rjada // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2010. T. 73, no. 2. pp. 25–30.
2. Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 882 p.
3. Leushkina N.F., Fedorova A.M., Ahmadedev A.V. Harakteristika povedenija u predpochitajushhih alkohol' kryс v ustanovke «pripodnjatij krestooobraznyj labirint» i soderzhanija kateholaminov posle dejstvija stressora // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013. no. 4.
4. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv / Pod obshhej red. chlena-kor. RAMN, prof. R.U. Habrieva. 2 izd., pererab. i dop. M.: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. 832 p.
5. Farmakologija sporta. Gorchakova N.A., Gudivok Ja.S., Gunina L.M. i dr. Kiev.: Olimp. l-ra, 2010. 640 p.
6. Cublova E.G., Ivanova T.N. Vlijanie novyh proizvodnyh piridina na individual'noe povedenie myshej v obychnyh usloviyah i pri vozdeystvii fizicheskoj nagruzki // Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Medicinskij universitet». 2012. Vyp. 4 (11). Oktjabr'-dekabr'. pp. 9–13.

Рецензенты:

Черников М.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии и физиологии ГБОУ ВПО «Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала Волгоградского государственного медицинского университета», г. Пятигорск;

Погорелый В.Е., д.б.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала Волгоградского государственного медицинского университета», г. Пятигорск.

УДК 615.46:616.31:54-124:611.018.5

ВЛИЯНИЕ МОНОМЕРОВ КОМПОЗИТНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК КРОВИ

¹Гильмияров Э.М., ¹Радомская В.М., ¹Гильмиярова Ф.Н.,
¹Мякишева Ю.В., ²Быков И.М., ³Доменюк Д.А., ¹Гильмиярова И.Е.,
¹Свечникова М.В., ¹Волков Е.Д., ¹Филиппова М.Д.

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, e-mail: bio-sam@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: ilyamb@ksma.ru;

³ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, e-mail: domeniyukda@mail.ru

Проведено изучение влияния полимерных стоматологических материалов на основе метакрилата и оксирана на гематологические показатели клинически здоровых лиц в условиях *in vitro*. Выявлены изменения структурно-функциональных характеристик клеток крови, свидетельствующие о мембраноповреждающем действии мономеров композитов. Показано, что инкубация крови с непolyмеризованными материалами вызывает выраженную деформацию мембран, агрегацию эритроцитов. Композиты на основе метакрилата вследствие биodeградации обладают более выраженным негативным потенциалом, что требует строгого соблюдения режимов полимеризации. Материалы на основе оксирана после полимеризации биоинертны, что позволяет рекомендовать их для более широкого применения. Проведенное исследование показало возможность использования разработанной экспериментальной модели для биотестирования стоматологических пломбировочных материалов.

Ключевые слова: мономеры, стоматологические композиты, биосовместимость, кровь, эритроциты

INFLUENCE MONOMERS OF DENTAL COMPOSITES ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF BLOOD CELLS

¹Gilmiyarov E.M., ¹Radomskaya V.M., ¹Gilmiyarova F.N., ¹Myakisheva Y.V., ²Bykov I.M.,
³Domenuk D.A., ¹Gilmiyarova I.E., ¹Svechnikova M.V., ¹Volkov E.D., ¹Filippova M.D.

¹Samara State Medical University of Ministry of health care, Samara, e-mail: bio-sam@yandex.ru;

²Kuban State Medical University of Ministry of health care, Krasnodar, e-mail: ilyamb@ksma.ru;

³Stavropol State Medical University of Ministry of health care, Stavropol, e-mail: domeniyukda@mail.ru

A research of the influence of polymer dental materials based on methacrylate and oxirane on the hematological parameters of clinically healthy individuals was conducted according to *IN VITRO* conditions. The identified changes of structural and functional characteristics of blood cells indicate that the membrane damage is caused by the monomeric composites. It is shown that incubation of blood with unpolymerized materials causes a pronounced deformation of the membrane, the erythrocyte aggregation. Methacrylate-based composites have a more pronounced negative potential due to biodegradation, which requires a strict compliance with the polymerization procedures. Oxirane-based materials are biologically inert after polymerization, this allows them to be recommended for a wider range of applications. The study showed a possibility of use of the developed experimental model for biological testing of dental filling materials.

Keywords: monomers, resin dental composites, biocompatibility, blood, erythrocytes

В настоящее время композиты составляют одну из наиболее важных групп материалов в стоматологической практике. Они используются при пломбировании всех групп зубов, герметизации фиссур, для фиксации ортопедических конструкций, в качестве облицовочных композитов [3]. Наибольшее распространение получили материалы, органическая матрица которых представляет собой сополимер акриловых и эпоксидных смол, одним из основных мономеров которого является бисфенол – глицидилметакрилат (Bis-GMA) [5], комономерами выступают триэтиленгликольдиметакрилат (TEGDMA) и уретандиметилметакрилат (UDMA). Соот-

ношение и состав мономеров варьируются в зависимости от специфики использования, а также от производителя полимера [2, 9, 10]. Принципиально новыми по химическому строению являются композиты Tet-Sil на основе оксиранов и силоранов – мономеров с открытыми кольцами, не содержащих метакриловые группы. Данные пломбировочные материалы разработаны для уменьшения и преодоления полимеризационной усадки. Очевидно, что различия типов мономеров в составе композита определяют свойства материала, оказывают влияние на степень его полимеризации, биodeградации, химической реактивности [11].

Для оценки потенциального риска возникновения неблагоприятных реакций, обусловленных стоматологическими материалами, изучают преимущественно физические, химические и механические свойства полимера [8, 12]. С целью определения биосовместимости на доклиническом этапе в настоящее время используют изучение цитотоксичности на культуре клеток мышинных фибробластов, контактные тесты полимеров с базофилами цельной крови человека для выявления выброса гистамина, имплантацию композита в ткани полости рта лабораторных животных [1, 4, 6, 7, 9, 13, 14]. Данные методы являются трудоемкими, дорогостоящими, требуют наличия специального оборудования и не дают возможности определить индивидуальную реакцию организма на пломбирочный материал в конкретной клинической ситуации. В этом плане актуально создание новых *in vitro* тестов для изучения биосовместимости полимерных стоматологических материалов, оптимизации клинического выбора композита.

Цель исследования: изучить характер влияния композитов на структурно-функциональные свойства клеток крови в модельных опытах для определения биосовместимости стоматологических материалов.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 60 соматических здоровых лиц с санированной полостью рта в возрасте от 18 до 21 года. Материалом служила венозная кровь, взятая стандартным методом. Контрольную группу составили 22 человека, экспериментальную – 38 человек. Влияние метакрилата и оксирана изучали в двух подгруппах, действуя на образцы крови неполимеризованным и полимеризованным материалом.

Исследование структурно-функциональных характеристик клеток крови осуществлялось с использованием автоматического гематологического анализатора Sismex KX-21 до и после 30-минутной инкубации с композитами. Также после предварительного окрашивания по методу Лейшмана проводилась ультрамикроскопия препаратов крови на микроскопе Zeiss AxioStar ($\times 1500$). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы «ANOVA».

Таблица 1

Влияние неполимеризованного и полимеризованного материала на основе метакрилата на гематологические показатели ($M \pm St.dev.$)

№ п/п	Показатели	Контрольная группа (n = 22)	Экспериментальная группа, неполимеризованный материал (n = 19)	Экспериментальная группа, полимеризованный материал (n = 19)
1	Лейкоциты (WBC, $\times 10^9/\text{л}$)	$6,10 \pm 0,45$	$5,97 \pm 0,40$	$6,18 \pm 0,56$
2	Эритроциты (RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,90 \pm 0,15$	$5,06 \pm 0,15$	$5,27 \pm 0,14^*$
3	Гемоглобин (HGB, $\times 10 \text{ г/л}$)	$14,33 \pm 0,44$	$15,34 \pm 0,54^*$	$15,74 \pm 0,41^*$
4	Гематокрит (HCT, %)	$43,11 \pm 1,29$	$45,79 \pm 1,44^*$	$46,29 \pm 1,28^*$
5	Средний объем эритроцитов (MCV, фл)	$88,01 \pm 0,57$	$88,40 \pm 0,58$	$87,86 \pm 0,70$
6	Среднее объемного содержания гемоглобина в эритроците (MCH; пг)	$29,21 \pm 0,18$	$30,25 \pm 0,32$	$29,88 \pm 0,27$
7	Среднее содержание гемоглобина (MCHC; г/л)	$33,26 \pm 0,18$	$34,22 \pm 0,28$	$34,03 \pm 0,27$
8	Тромбоциты (PLT, $\times 10^9/\text{л}$)	$248,06 \pm 20,03$	$247,08 \pm 22,22$	$237,94 \pm 19,61^*$
9	Лимфоциты (LYM, %)	$34,56 \pm 2,04$	$33,36 \pm 1,93$	$33,03 \pm 2,29$
10	Клетки среднего размера (MXD, %)	$10,79 \pm 1,13$	$11,21 \pm 2,35$	$8,78 \pm 1,82^*$
11	Нейтрофилы (NEUT, %)	$55,48 \pm 3,89$	$56,24 \pm 4,68$	$60,88 \pm 4,33^*$
12	Абсолютное число лейкоцитов в/мкл цельной крови (LYM)	$2,09 \pm 0,16$	$1,96 \pm 0,15$	$2,00 \pm 0,19$
13	Абсолютное число базофилов, эозинофилов и моноцитов в/мкл цельной крови (MXD)	$0,74 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,13$	$0,67 \pm 0,15$
14	Абсолютное число нейтрофилов в/мкл цельной крови (NEUT)	$3,92 \pm 0,45$	$3,82 \pm 0,47$	$4,20 \pm 0,69$
15	Взвешенное распределение тромбоцитов (PDW, фл)	$13,79 \pm 0,42$	$13,82 \pm 0,49$	$14,57 \pm 0,56$
16	Средний объем тромбоцита (MPV, фл)	$10,89 \pm 0,23$	$10,86 \pm 0,22$	$11,28 \pm 0,24$

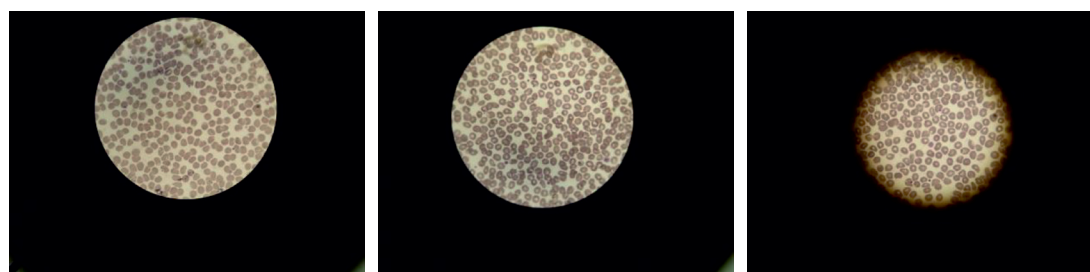
Примечание. * $p = 0,01$.

Таблица 2

Влияние неполимеризованного и полимеризованного материала на основе оксирана на показатели клеточного состава крови ($M \pm St.dev.$)

№ п/п	Показатели	Контрольная группа (n = 22)	Экспериментальная группа, неполимеризованный материал (n = 19)	Экспериментальная группа, полимеризованный материал (n = 19)
1	Лейкоциты (WBC, $\times 10^9/\text{л}$)	$6,10 \pm 0,45$	$5,96 \pm 0,46$	$6,12 \pm 0,53$
2	Эритроциты (RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,90 \pm 0,15$	$5,31 \pm 0,14$	$5,30 \pm 0,14^*$
3	Гемоглобин (HGB, $\times 10 \text{ г/л}$)	$14,33 \pm 0,44$	$16,20 \pm 0,52^*$	$16,09 \pm 0,52^*$
4	Гематокрит (HCT, %)	$43,11 \pm 1,29$	$46,98 \pm 1,30^*$	$46,65 \pm 1,29^*$
5	Средний объем эритроцитов (MCV, фл)	$88,01 \pm 0,57$	$88,54 \pm 0,58$	$87,98 \pm 0,69$
6	Среднее объемного содержания гемоглобина в эритроците (MCH; пг)	$29,21 \pm 0,18$	$30,49 \pm 0,34$	$30,33 \pm 0,36$
7	Среднее содержание гемоглобина (MCHC; г/л)	$33,26 \pm 0,18$	$34,44 \pm 0,28$	$34,46 \pm 0,30$
8	Тромбоциты (PLT, $\times 10^9/\text{л}$)	$248,06 \pm 20,03$	$243,42 \pm 23,65$	$226,35 \pm 19,71^*$
9	Лимфоциты (LYM, %)	$35,15 \pm 2,04$	$33,90 \pm 1,61$	$33,31 \pm 2,21^*$
10	Клетки среднего размера (MXD, %)	$12,12 \pm 1,41$	$12,74 \pm 1,75$	$10,27 \pm 2,65^*$
11	Нейтрофилы (NEUT, %)	$50,75 \pm 4,79$	$52,30 \pm 4,28$	$56,15 \pm 4,57^*$
12	Абсолютное число лейкоцитов в/мкл цельной крови (LYM)	$2,09 \pm 0,16$	$1,99 \pm 0,15$	$2,03 \pm 0,18$
13	Абсолютное число базофилов, эозинофилов и моноцитов в/мкл цельной крови (MXD)	$0,71 \pm 0,12$	$0,79 \pm 0,11$	$0,75 \pm 0,20$
14	Абсолютное число нейтрофилов в/мкл цельной крови (NEUT)	$3,90 \pm 0,57$	$3,73 \pm 0,59$	$3,63 \pm 0,55$
15	Взвешенное распределение тромбоцитов (PDW, фл)	$13,79 \pm 0,42$	$13,85 \pm 0,46$	$14,48 \pm 0,53$
16	Средний объем тромбоцита (MPV, фл)	$10,89 \pm 0,23$	$11,07 \pm 0,23$	$11,26 \pm 0,25$
17	Отношение (%) объема крупных тромбоцитов ко всему объему тромбоцитов (P-LCR)	$32,29 \pm 1,90$	$33,44 \pm 1,88$	$35,24 \pm 2,03$

Примечание. * $p = 0,01$.



А)

Б)

В)

Рис. 2. Препараты крови, инкубированной с композитом на основе оксирана: А – контрольный образец, Б – препарат крови, инкубированной с неполимеризованным материалом, В – препарат крови, инкубированной с полимеризованным материалом

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют использовать разработанную экспериментальную модель для определения биосовместимости полимерных стоматологических материалов, осуществлять индивидуальный подбор композита в каждом конкретном клиническом случае. Применение данных *in vitro* тестов выявило мембраноповреждающее действие метакрилата и оксирана, отражающееся в изменениях структурно-функциональных характеристик клеток крови. При этом метакрилат обладает более выраженным повреждающим потенциалом по сравнению с оксираном. Негативное действие композита вследствие биодеградации после полимеризации требует тщательного соблюдения режимов окончательной обработки пломб. Полимеризованные композиты на основе оксирана биоинертны, что дает возможность рекомендовать их для более широкого применения.

Список литературы

1. Байриков И.М. Влияние пористых трехмерных имплантатов из нитинола на культуру мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / И.М. Байриков, С.Е. Волчков, И.В. Шишковский // КТТИ. – 2013. – № VIII (1). – С. 51–56.
2. Николаев А.И. Практическая терапевтическая стоматология: учеб. пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – 9-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 928 с.
3. Тлустенко В.П. Метаболические процессы в полости рта больных с несъемными протезами, опирающимися на имплантат и облицованными материалом «Artglass» / В.П. Тлустенко, Е.С. Тлустенко, Э.М. Гильмиев // Клиническая стоматология. – 2000. – № 3. – С. 72–73.
4. Babakhin A.A. Histamine releasing activity of dental materials as the indicator of their biocompatibility / A.I. Volozhin, L.V. Dubova [et al.] // Stomatologiya (Mosk.). – 2008. – № 87 (1). – P. 8–17.
5. Carmichael A.J. Allergic contact dermatitis to bisphenol-Aglycidylmethacrylate (BIS-GMA) dental resin associated with sensitivity to epoxy resin / A.J. Carmichael, J.J. Gibson, A.W. Walls // Br. Dent. J. – 1997. – № 183. – P. 297–298.
6. Hauman C.H.J. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review / C.H.J. Hauman, R.M. Love // International Endodontic Journal. – 2003. – Vol. 36, Issue 2. – P. 75–85.
7. Moharamzadeh K. Biocompatibility of Resin based / K. Moharamzadeh, I.M. Brook, R. Van Noort // Dental Materials. – 2009. – № 2. – P. 514–548.
8. Mousavinasab S.M. Biocompatibility of composite resins / S.M. Mousavinasab // Dent. Res. J. (Isfahan). – 2011. – № 8 (Suppl. 1). – P. 21–29.
9. Ruyter I.E. Composites for use in posterior teeth: composition and conversion / I.E. Ruyter, H. Oysaet // J. Biomed. Mater. Res. – 1987. – № 21. – P. 11–23.
10. Ruyter I.E. Monomers and filler content of resin-based crown and bridge materials / I.E. Ruyter, I.J. Sjøvik-Kleven // Dent. Mater. – 1987. – № 3. – P. 315–321.
11. Santerre J.P. Relation of dental composite formulations to their degradation and the release of hydrolyzed polymeric-resin-derived products / J.P. Santerre, L. Shajii, B.W. Leung // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2001. – № 12. – P. 136–151.
12. Schedle A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? Bernhard Gottlieb University Clinic of Dentistry, Central Research Unit, Medical University of Vienna, Vienna, Austria / A. Schedle, U. Ortengren, N. Eidler [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2007. – № 18, Suppl. 3. – P. 232–256.
13. Stanford J.W. Recommendations for determining biocompatibility and safety for the clinical use of metals in dentistry / J.W. Stanford // Int. Dent. J. – 1986. – № 36(1). – P. 45–48.
14. Wendt S.L. Indirect cytotoxic evaluation of dental materials. Department of Restorative Dentistry and Endodontology, University of Connecticut Health Center, School of Dental Medicine, Farmington / S.L. Wendt, T.L. Ziemiecki, L.S. Spangberg // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1993. – № 75 (3). – P. 353–356.

References

1. Bajrikov I.M. Vliyanie poristyh trehmernyh implantatov iz nitinola na kul'turu mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok / I.M. Bajrikov, S.E. Volchkov, I.V. Shishkovskij // KTTI. 2013. no. VIII (1). pp. 51–56.
2. Nikolaev A.I. Prakticheskaja terapevticheskaja stomatologija: ucheb. posobie / A.I. Nikolaev, L.M. Cepov. 9-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2010. 928 p.
3. Tlustenko V.P. Metabolicheskie processy v polosti rta bol'nyh s nesemnymi protezami, opirajushimisja na implantat i oblicovannymi materialom «Artglass» / V.P. Tlustenko, E.S. Tlustenko, E.M. Gilmijarov // Klinicheskaja stomatologija. 2000. no. 3. pp. 72–73.
4. Babakhin A.A. Histamine releasing activity of dental materials as the indicator of their bio-compatibility / A.I. Volozhin, L.V. Dubova [et al.] // Stomatologiya (Mosk.). 2008. no. 87 (1). pp. 8–17.
5. Carmichael A.J. Allergic contact dermatitis to bisphenol-Aglycidylmethacrylate (BIS-GMA) dental resin associated with sensitivity to epoxy resin / A.J. Carmichael, J.J. Gibson, A.W. Walls // Br. Dent. J. 1997. no. 183. pp. 297–298.
6. Hauman C.H.J. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review / C.H.J. Hauman, R.M. Love // International Endodontic Journal. 2003. Vol. 36, Issue 2. pp. 75–85.
7. Moharamzadeh K. Biocompatibility of Resin based / K. Moharamzadeh, I.M. Brook, R. Van Noort // Dental Materials. 2009. no. 2. pp. 514–548.
8. Mousavinasab S.M. Biocompatibility of composite resins / S.M. Mousavinasab // Dent. Res. J. (Isfahan). 2011. no. 8 (Suppl. 1). pp. 21–29.
9. Ruyter I.E. Composites for use in posterior teeth: composition and conversion / I.E. Ruyter, H. Oysaet // J. Biomed. Mater. Res. 1987. no. 21. pp. 11–23.
10. Ruyter I.E. Monomers and filler content of resin-based crown and bridge materials / I.E. Ruyter, I.J. Sjøvik-Kleven // Dent. Mater. 1987. no. 3. pp. 315–321.
11. Santerre J.P. Relation of dental composite formulations to their degradation and the release of hydrolyzed polymeric-resin-derived products / J.P. Santerre, L. Shajii, B.W. Leung // Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2001. no. 12. pp. 136–151.
12. Schedle A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? Bernhard Gottlieb University Clinic of Dentistry, Central Research Unit, Medical University of Vienna, Vienna, Austria / A. Schedle, U. Ortengren, N. Eidler [et al.] // Clin. Oral Implants Res. 2007. no. 18, Suppl. 3. pp. 232–256.
13. Stanford J.W. Recommendations for determining biocompatibility and safety for the clinical use of metals in dentistry / J.W. Stanford // Int. Dent. J. 1986. no. 36(1). pp. 45–48.
14. Wendt S.L. Indirect cytotoxic evaluation of dental materials. Department of Restorative Dentistry and Endodontology, University of Connecticut Health Center, School of Dental Medicine, Farmington / S.L. Wendt, T.L. Ziemiecki, L.S. Spangberg // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1993. no. 75 (3). pp. 353–356.

Рецензенты:

Тлустенко В.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара;

Кротова И.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой безопасности жизнедеятельности и физического воспитания ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет», г. Самара.

УДК 616.616-06:616.94

**СИСТЕМА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ****Гладкова Е.В., Федонников А.С., Царева Е.Е., Моисеев Е.П., Карякина Е.В.,
Персова Е.А., Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Пучиньян Д.М.***ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»**ФГБУ «СарНИИТО Минздрава России, Саратов, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru*

На основе клинко-инструментального обследования 360 пациентов с остеопорозом и остеопенией разработана система оценки состояния костной ткани с возможностью выявления метаболических нарушений в зависимости от направленности репаративных процессов. Всем пациентам проводили измерение минеральной плотности костной ткани методом двуэнергетической абсорбциометрии с подсчетом Т-критерия и определение маркеров резорбции кости (фрагментов коллагена I типа) и костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы) методом твердофазного иммуноферментного анализа. В зависимости от выявленных отклонений изучаемых показателей от референтных значений выделены 12 групп пациентов, для которых разработаны специальные диагностические критерии и рекомендации, направленные на коррекцию состояния костеобразования и костной резорбции, а также предложены контрольные сроки проведения динамического наблюдения. Разработанная система может найти широкое применение в диагностике и мониторинге эффективности коррекции нарушений репарации костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, репарация костной ткани, маркеры костеобразования и костной резорбции, минеральная плотность костной ткани, прогнозирование рисков

**THE SYSTEM OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL ESTIMATION OF BONE
TISSUE METABOLISM****Gladkova E.V., Fedonnikov A.S., Tsareva E.E., Moiseev E.P., Karyakina E.V.,
Persova E.A., Babushkina I.V., Mamonova I.A., Puchinian D.M.***FGBI «Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics» of the Ministry
of Health of Russian Federation, Saratov, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru*

The evaluation system of bone tissue state has been worked out on the basis of clinical and instrumental examination of 360 osteoporosis and osteopeny patients. The system allows defining metabolic disorders in accordance with the direction of reparation processes. All patients underwent bone mineral density examination by dual energy absorptiometry with T-criterium calculation, bone resorption (I type collagen fragment) and osteogenesis (bone-specific alkaline phosphatase) marker definition by solid-phase enzyme immunodetection. Patients were divided into 12 groups in accordance with detected lapses of studied indexes from reference values. Each group was assigned with individual follow-up control periods, diagnostic criteria and recommendations aimed to correct osteogenesis and bone resorption mechanisms. The system may be applied widely in diagnostics and bone reparation effectiveness monitoring systems.

Keywords: osteoporosis, osteopeny, bone tissue reparation, osteogenesis and bone resorption markers, bone mineral density, risk prognosis

В последние десятилетия позиции патологии опорно-двигательной системы (ОДС) в структуре общей заболеваемости признаны международными экспертами лидирующими. На этом фоне особенно остро стоит проблема распространенности остеопороза. По данным ВОЗ остеопороз занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний после патологии сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета, а частота переломов, связанных с остеопорозом, во всем мире имеет тенденцию к увеличению [8, 7]. Согласно исследованиям, проведенным в России, менее чем у четверти мужчин и женщин старше 50 лет минеральная плотность костной ткани (МПКТ) остается в пределах нормы, у 28% диагностируют остеопороз, у 50% – остеопению. В то же время, доля пожилых людей (стар-

ше 60 лет) к концу 2015 г. составит порядка 20% населения страны, преобладающая доля придется на лиц старше 75 лет и женщин климактерического возраста [5, 4, 1].

Высокая медико-социальная значимость рассматриваемой патологии связана не столько с лечением непосредственно самого заболевания, сколько его последствий в виде переломов позвоночника и длинных костей конечностей: нижней трети шейки бедра и предплечья, обусловленных нарушением микроархитектоники скелета за счет прогрессирующей потери костной массы. Результатом переломов на фоне остеопороза являются нарушения физической активности вплоть до инвалидности, снижение качества жизни и высокий уровень летальности. Так, по нашим данным наиболее часто (80,0% случаев) получают травму позвоночника женщины посттрудо-способ-

ного возраста именно на фоне остеопороза [2]. Особое значение проблема остеопороза и адаптивной перестройки костной ткани приобретает в реабилитации пациентов травматолого-ортопедического профиля, поскольку именно от исходного состояния метаболизма костной ткани и особенностей её послеоперационной перестройки во многом зависит успех хирургических вмешательств, особенно сопровождающихся имплантацией конструкций [6, 3].

Несмотря на существующие в настоящее время лечебно-диагностические подходы к прогнозированию и своевременному выявлению метаболических остеопатий и остеопороза, выбор диагностически значимых предикторов нарушений репарации костной ткани, определение сроков динамической оценки эффективности проводимой терапии остаются актуальными направлениями исследований.

Цель исследования

Разработка интеллектуальной системы (Программы) оценки состояния костной ткани на основе лабораторно-инструментального комплекса диагностических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты инструментально-лабораторного обследования 360 пациентов остеопорозом различной степени выраженности обоих полов в возрасте 45–79 лет, давших добровольное согласие на участие в исследовании и 140 доноров контрольной группы без выявленных нарушений репарации костной ткани.

Минеральную плотность костной ткани оценивали путём проведения двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием Hologic Discovery QDR (США), позволяющим определить величину отклонения полученных показателей в стандартных зонах от пика костной массы молодых женщин (Т-критерий) и от возрастной нормы в популяции (Z-критерий). При проведении исследования использовали прямую проекцию поясничных позвонков (L1–L4) с исключением из исследования позвонков с артефактами, а также выраженными локальными структурными изменениями. Показатели, при которых разница величин между соседними позвонками составляла 1SD и более, при расчетах не использовали.

В качестве показателей направленности процессов костеобразования и костной резорбции, характеризующих функциональную активность остеобластов и остеокластов, использовали определение в сыворотке крови костного изофермента щелочной фосфатазы (BAP) – трехмерного гликопротеина, показателя активности остеобластов и содержание фрагментов деградации коллагена I типа, составляющего основную часть органического матрикса костной ткани (SerumCrossLaps). Лабораторные исследования проводили в сыворотке крови, полученной натощак из периферической вены путем определения

метаболитов на автоматическом микропланшетном спектрофотометре «EpochBioTek Instruments» (США) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения значений, не соответствующих закону нормального распределения, использовали U-критерий Манна-Уитни с последующим подсчетом показателя достоверности (p). Согласно требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям, результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения задачи внедрения систем поддержки принятия врачебных решений в повседневную деятельность медицинской организации, поставленной в рамках реализации Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» специалистами СарНИИТО была разработана система оценки и коррекции состояния костной ткани, на базе которой создан комплекс программного обеспечения для диагностики и лечения нарушений ее метаболизма. На основании системы общеклинических и инструментально-лабораторных подходов к обследованию пациентов была создана интеллектуальная система оценки и коррекции состояния костной ткани (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015610298 от 12.01.15) и базы данных (свидетельство № 2015620137 от 27.01.15), включающие в себя комплекс программного обеспечения для диагностики и лечения нарушений метаболизма костной ткани (рисунков) и банк референтных пределов изучаемых показателей у жителей Саратовской области.

Интеллектуальная система оценки состояния костной ткани представлена тремя основными блоками:

- 1) базовые характеристики, полученные в рамках общеклинического осмотра и опроса пациентов,
- 2) результаты измерения минеральной плотности костной ткани,
- 3) биохимические характеристики репаративных процессов костной ткани (уровни маркеров костеобразования и костной резорбции) – и завершена аналитическим блоком, содержащим рекомендации относительно коррекции выявленных нарушений и сроками динамического контроля изучаемых показателей.

Первый блок включает в себя выявление пациентов, относящихся к группам риска по возможному наличию остеопорозных состояний и предусматривает дальнейшее проведение обследования согласно разработанному алгоритму. К группам риска

относят: мужчин старше 60 лет, женщин старше 65 лет, а также с ранней менопаузой (до 45 лет), пациентов с наличием переломов в течение последних 5 лет при низком уровне травмы, установленной эндокринной патологией (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм), приемом кортикостероидных препаратов, транквилизаторов, психотропных, противосудорожных и мочегонных препаратов, низким индексом массы тела, гиподинамией, курением, злоупотреблением алкоголем, несбалансированным питанием, трудовой деятельностью, связанной с вредными условиями труда, негативно влияющими на метаболизм костной ткани (химическая промышленность, ионизирующее излучение), а также лиц с отягощенным семейным анамнезом.

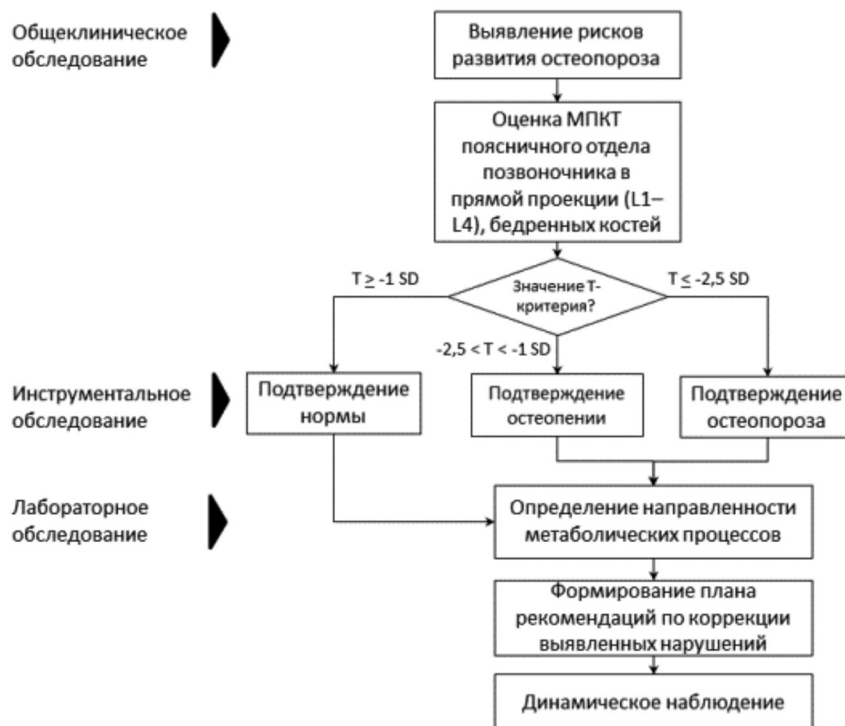
Второй и третий блоки инструментально-лабораторных исследований базируются на параметрах, полученных при проведении двуэнергетической абсорбциометрии и биохимического изучения показателей репарации костной ткани.

Результаты измерения минеральной плотности костной ткани позволяют выявить остеопороз (значение T-критерия – 2,5SD и ниже); остеопению (– 1,1SD до – 2,4SD).

При оценке биохимических показателей костеобразования и костной резорбции ис-

пользуют расчетные коэффициенты, характеризующие степень отклонения изучаемых величин от среднепопуляционных референтных пределов, выраженные в процентах. При значениях показателей < 100% диагностируют снижение активности процессов, выше 100% – увеличение их интенсивности.

На основании результатов верификации полученных данных и сочетания основных характеристик выявляют 12 основных групп пациентов, характеризующихся теми или иными нарушениями репаративных процессов костной ткани (например: сниженные значения МПКТ при нормальных показателях метаболизма костной ткани; сниженные значения МПКТ с повышением активности костной резорбции и снижением костеобразования; сниженные значения МПКТ со снижением показателей костной резорбции и повышением активности костеобразования, сниженные значения МПКТ с низкими значениями как костеобразования, так и костной резорбции, сниженные значения МПКТ с высокой активностью как костеобразования, так и костной резорбции и т.д.), для которых сформулированы планы дальнейшего обследования (в случае подозрения на наличие неявных факторов), а также рекомендации по коррекции выявленных нарушений и рекомендованы сроки проведения контрольных диагностических мероприятий.



Алгоритм оценки и коррекции состояния метаболизма костной ткани

Заключение

Таким образом, использование созданной интеллектуальной системы позволяет: диагностировать остеопорозные состояния, в том числе на ранних стадиях их манифестации; способствовать принятию обоснованных клинических решений, а в перспективе — способствовать выявлению неясных факторов воздействия на «качество костной ткани»; осуществлять динамическую оценку состояния костного метаболизма, в том числе, уже через 3 месяца после начала антирезорбтивного лечения остеопорозных состояний.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 35–45.
2. Иванов А.Н., Федонников А.С., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента заболеваний костно-мышечной системы // Российский медицинский журнал. — 2015. — № 1. — С. 18–23.
3. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов / Е.В. Карякина, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2014. — № 3. — С. 238–247.
4. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. — 2011. — № 2. — С. 7–10.
5. Миронов С.П., Андреева Т.М. Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы докл. VI конференции с международным участием (Москва, 2–3 февраля 2015 г.). — М., 2015. — С. 3–5.
6. Значимость анализа медико-социальных параметров травм позвоночника в организации специализированной медицинской помощи / И.А. Норкин, А.В. Баратов, А.С. Федонников [и др.] // Хирургия позвоночника. — 2014. — № 3. — С. 95–100.
7. Gender-specific hip fracture risk in community-dwelling and institutionalized seniors age 65 years and older / M. Finster-

wald, E. Sidelnikov, E.J. Orav [et al.]. Osteoporosis International January. 2014. — Vol. 25, Issue 1. — P. 167–176.

8. The Bone and Joint Decade. Global Alliance for Musculoskeletal Health. Key facts from The Global Burden of Disease 2012. Available at: http://bjdonline.org/?page_id=1574.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja. Osteoporoz ot redkogo simptoma jendokrinnyh boleznjej do bezmolvnnoj jepidemii XX–XXI veka // Problemy jendokrinologii. 2011. no. 1. pp. 35–45.
2. Ivanov A.N., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Puchinjan D.M. Korrekciya mikroциркуляторных нарушений v strategijah menedzhmenta zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. no. 1. pp. 18–23.
3. Strukturno-funkcionalnye osobennosti kostnoj tkani i citokiny krovi v norme i pri patologii sustavov / E.V. Karjakina, I.A. Norkin, E.V. Gladkova [i dr.] // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. 2014. no. 3. pp. 238–247.
4. Lesnjak O.M. Audit sostojanija problemy osteoporoza v Rossijskoj Federacii // Profilakticheskaja medicina. 2011. no. 2. pp. 7–10.
5. Mironov S.P., Andreeva T.M. Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii // Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii: tezisy dokl. VI konferencii s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva, 2–3 fevralja 2015 g.). M., 2015. pp. 3–5.
6. Znachimost analiza mediko-socialnyh parametrov travm pozvonochnika v organizacii specializirovannoj medicinskoj pomoshhi / I.A. Norkin, A.V. Baratov, A.S. Fedonnikov [i dr.] // Hirurgija pozvonochnika. 2014. no. 3. pp. 95–100.
7. Gender-specific hip fracture risk in community-dwelling and institutionalized seniors age 65 years and older / M. Finsterwald, E. Sidelnikov, E.J. Orav [et al.]. Osteoporosis International January. 2014. Vol. 25, Issue 1. pp. 167–176.
8. The Bone and Joint Decade. Global Alliance for Musculoskeletal Health. Key facts from The Global Burden of Disease 2012. Available at: http://bjdonline.org/?page_id=1574.

Рецензенты:

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ГУЗ «Саратовский Перинатальный центр», врач-анестезиолог, г. Саратов;

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», г. Саратов.

УДК 611.01(571.56)

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И БИОИМПЕДАНСНЫХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА СВФУ

Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Петрова П.Г.

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,
медицинский институт, Якутск, e-mail: viljen@mail.ru

Проведено однократное биоимпедансное обследование состава тела 320 студентов Медицинского института Северо-Восточного федерального университета в возрасте от 17 до 22 лет, обоих полов. В данной работе использованы показатели фазового угла и компонентного состава тела, рассчитанные по данным активного и реактивного сопротивления в комбинации с антропометрическими показателями. Произведено сравнение компонентного состава тела и фазового угла в зависимости от пола. По результатам проведенного морфологического обследования девушек и юношей было выявлено половое различие компонентного состава тела. Жировой компонент тела у девушек достоверно больше, чем у юношей. Показатели скелетно-мышечной массы, активной клеточной массы и тощей массы у юношей достоверно выше, чем у девушек. Несмотря на отличия компонентного состава тела, значения фазового угла в обеих исследованных группах достоверно не различались. Были выявлены корреляционные связи фазового угла с жировой массой, скелетно-мышечной массой и активной клеточной массой.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, девушки, юноши, компонентный состав тела

SEXUAL FEATURES OF THE BODY COMPONENTS AND BIO-IMPEDANCE PARAMETERS OF THE STUDENTS OF MEDICAL INSTITUTE NEFU

Guryeva A.B., Alekseeva V.A., Petrova P.G.

Federal state Autonomous educational institution of higher professional education «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov», medical Institute, Yakutsk, e-mail: viljen@mail.ru

Conducted bio-impedance single examination of body composition 320 students of medical institute North-Eastern Federal University in the age from 17 to 22 years, of both sexes. In this paper, we used the performance of the phase angle and the components of body composition, calculated according to the active and reactive resistance in combination with anthropometric indices. Comparison of component composition of body and phase angle is produced depending on sex. According to the results of morphological examination of girls and boys were identified sexual difference component of body composition. Fatty component into girl's body was significantly more than the boy's body. Indicators of skeletal muscle mass, active cell mass and lean mass of boys was significantly higher than girls. Despite the different composition of the body, the values of phase angle in both study groups did not significantly differ. Cross-correlation connections of phase angle were deduced with fat mass, skeletal-muscular mass and active cellular mass.

Keywords: bio-impedance analysis, girls, boys, body composition

В современной морфологии человека все больше внимания уделяется изучению компонентного состава тела [4, 5]. Одним из методов исследования активности метаболических процессов в организме, основанных на изучении компонентного состава тела, является биоимпедансометрия [6]. Метод основан на измерении электрического сопротивления тканей – импеданса (Z) всего тела или отдельных его частей. Он позволяет оценить ряд важных показателей: массу жировой ткани (ЖМ), безжировую массу тела (ТМ), скелетно-мышечную массу (СММ), общую жидкость, внутри- и внеклеточную жидкость, активную клеточную массу (АКМ) и фазовый угол (ФУ). ФУ определяется как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений тканей тела человека, измеренных на частоте 50 кГц. ФУ характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологи-

ческих тканей: считается, что чем выше фазовый угол, тем лучше состояние тканей [6]. Данные многочисленных научных исследований [4] свидетельствуют, что результаты оценки состава тела, получаемые с помощью БИА, более достоверны, чем определяемые только с использованием стандартных антропометрических методик. Достоинствами биоимпедансометрии являются приемлемая точность и высокая воспроизводимость результатов измерения, а также портативность и невысокая стоимость оборудования, комфортность исследования и удобство автоматической обработки данных.

В данной работе используются в основном показатели фазового угла и компонентного состава тела, рассчитанные по данным активного и реактивного сопротивления в комбинации с антропометрическими показателями. Изучается зависимость этих показателей от пола.

Полученный материал обработан методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ SPSS 17,0. Определяли среднее арифметическое измерительных параметров, ошибку среднего. Для оценки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В работе использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Оценка групповых различий проводилась по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни. Для исследования степени взаимосвязи изучаемых параметров применялся метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции (r). Достоверность коэффициента корреляции принимали при $P < 0,05$ [1].

Целью исследования было изучение компонентного состава тела и биоимпедансных параметров у юношей и девушек медицинского института СВФУ.

Задачи исследования

1. Дать характеристику физического развития студентов МИ СВФУ.
2. Охарактеризовать компонентный состав тела юношей и девушек в период от 17 до 22 лет методом биоимпедансного анализа.
3. Определить биоимпедансные параметры в исследуемых группах.

Материалы и методы исследования

Выборка обследованных составила 320 человек обоего пола, которые распределились по полу и возрасту следующим образом: 99 юношей и 221 девушка в возрасте от 17 до 22 лет. Работу начинали после получения положительного решения локального этического комитета с соблюдением четких критериев исключения, а именно: наличие на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний, беременности, а также отказ от обследования. Всем исследованным была проведена антропометрия и биоимпедансометрия с использованием анализатора состава тела ABC-01 «Медасс».

Результаты исследования и их обсуждение

Длина тела юношей в среднем была равна $174,5 \pm 0,37$ см и колебалась в пределах от 153,0 до 191,0 см, масса тела составила $65,9 \pm 0,64$ кг (от 45,0 до 118,0 кг). Длина тела девушек в среднем равна $161,0 \pm 0,21$ см (от 147,0 до 180 см), масса тела $55,23 \pm 0,33$ кг (от 40,0 до 89,0 кг). Большинство юношей и девушек имели величину ИМТ, соответствующую нормальной массе тела, что указывает на пропорциональные соотношения между массой и длиной тела в данном возрастном интервале ($21,58 \pm 0,17$ кг/м² у юношей и $21,27 \pm 0,11$ кг/м² у девушек). Таким об-

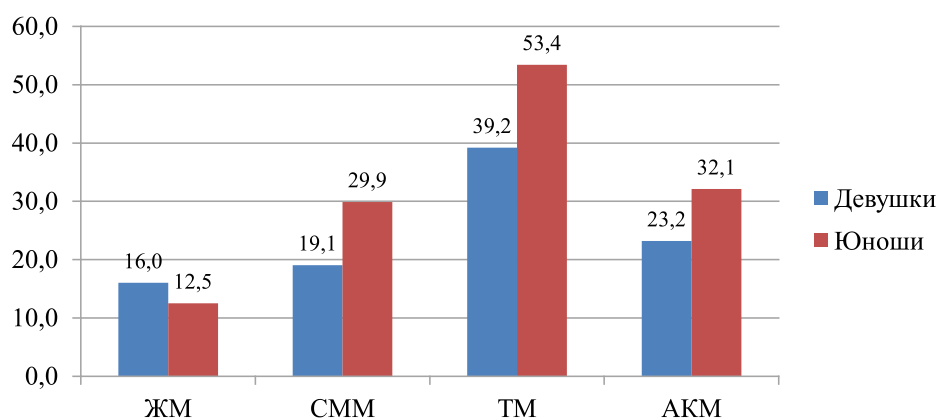
разом, анализ средних показателей роста и веса выявил, что габаритные размеры тела юношей достоверно ($p < 0,001$) больше чем у девушек.

Сравнительный анализ расчетов отдельных компонентов тела юношей и девушек, полученных при использовании биоимпедансного анализатора, показал, что у девушек жировой компонент сомы (ЖМ) достоверно выше ($p < 0,001$), чем у юношей ($16,01 \pm 0,23$ и $12,51 \text{ кг} \pm 0,38$ кг соответственно) (рисунок). Жир для организма – важнейшее депо энергии. К тому же жир является важным депо жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и жирных кислот. Жир имеет особенное значение для женского организма, так как от его количественного показателя зависит становление менструальной и детородной функции [2, 3, 8]. Поэтому определенная доля жира в организме необходима. Мы провели сравнение с показателями жировой массы девушек, полученными Л.В. Синдеевой [7] в г. Красноярске ($14,92 \pm 0,65$ кг), Туве ($7,21 \pm 0,38$ кг), Хакасии ($12,67 \pm 0,62$ кг) и Бурятии ($8,82 \pm 0,45$ кг). Было установлено, что у девушек, проживающих в РС (Я), абсолютное количество жировой массы достоверно больше ($16,01 \pm 0,23$ кг). Полученные результаты могут быть связаны с особенностями проживания в Якутии (климато-географические, социальные, экологические, особенности питания на Севере и др.)

Абсолютные показатели скелетно-мышечного компонента (СММ) имели достоверные ($p < 0,001$) половые различия и составили у юношей $29,9 \pm 0,26$ кг, у девушек – $19,07 \pm 0,10$ кг. Скелетно-мышечный компонент – это важнейший компонент тела, составляющий в среднем 30–40% веса. Масса скелетной мышцы зависит от уровня физической подготовки и пищевого поведения. Она служит мерой адаптационного резерва организма [2].

Абсолютная величина тощей массы (ТМ) у юношей составила $53,42 \pm 0,35$ кг, у девушек – $39,2 \pm 0,16$ кг, что достоверно ($p < 0,001$) различно. Тощая масса составляет 75–85% от веса человека. К ней относится все то, что не является жиром – мышцы, все органы, мозг и нервы, кости и все жидкости, находящиеся в организме. Тощая масса является необходимым показателем для оценки основного обмена веществ, то есть потребления энергии организмом.

Активная клеточная масса (АКМ) также имела достоверные ($p < 0,001$) половые различия и составила у юношей $32,1 \pm 0,25$ кг, у девушек $23,2 \pm 0,1$ кг. Величина АКМ дает количественную оценку метаболически активных тканей в организме.



Соотношение различных компонентов сомы (кг) у девушек и юношей МИ СВФУ

Анализ биоимпедансных параметров выявил, что активное сопротивление (R) на частоте 50 кГц у юношей составило $562,95 \pm 5,1$ Ом, у девушек $688,10 \pm 3,49$ Ом ($p < 0,001$). Реактивное сопротивление (X_c) при такой же частоте у юношей составило $73,09 \pm 0,71$ Ом, у девушек $88,11 \pm 0,86$ Ом ($p < 0,001$). Полученные данные лежат в пределах возрастной нормы. Как активное, так и реактивное сопротивление с возрастом снижаются. Это связано с увеличением площади поперечного сечения проводящих тканей.

В последние годы особое внимание уделяется изучению ФУ, так как по его величине можно судить о биологическом возрасте, состоянии клеточных мембран, жизнеспособности биологических тканей, уровне общей работоспособности и активности (интенсивности) обмена веществ [5]. Нами установлено, что величина фазового угла у юношей-студентов РС (Я) равна $7,48 \pm 0,07$, а у девушек $7,36 \pm 0,08$ и достоверно не различалась.

Нами проведен корреляционный анализ ФУ с показателями компонентного состава тела. Выявлено, что фазовый угол независимо от пола имеет отрицательную корреляцию с ЖМ (у девушек $r = -0,231$, у юношей $r = -0,261$). Установлена положительная корреляция с СММ (у девушек $r = 0,412$, у юношей $r = 0,436$) и АКМ (у девушек $r = 0,834$, у юношей $r = 0,580$), т.к. ФУ рассматривается как количественный индекс состояния мышечной ткани и общего метаболизма в организме. В обследованной нами возрастно-половой группе выявлено, что у девушек имеется положительная корреляция ($r = 0,266$) с ТМ, у юношей корреляции фазового угла с ТМ не обнаружено ($r = 0,083$).

Выводы

1. По результатам проведенного морфологического обследования студентов РС (Я) в возрасте от 17 до 22 лет выявлено половое различие компонентного состава тела. Жировой компонент тела у девушек больше, чем у юношей. Показатели скелетно-мышечной массы, АКМ и ТМ у юношей выше, чем у девушек. Установлено количественное различие жировой массы девушек Якутии по сравнению с показателями девушек Восточной Сибири (Красноярск, Тыва, Хакасия, Бурятия).

2. Несмотря на отличия компонентного состава тела, значения фазового угла в обеих исследованных группах достоверно не различались. Были выявлены корреляционные связи фазового угла с ЖМ, АКМ, СММ.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., Практика, 1998. – 459 с.
2. Година Е.З. Особенности состава тела у детей и подростков разных этнических групп / Е.З. Година, Л.В. Задорожная, И.А. Хомякова и др. // Актуальные вопросы и достижения современной антропологии: сб. науч. трудов. – Новосибирск, 2008. – С. 21–24.
3. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
4. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
5. Николаев В.Г. Состав тела человека: история изучения и новые технологии определения / В.Г. Николаев, Л.В. Синдеева, Т.И. Нехаева, Р.Д. Юсупов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 4 (70). – С. 3–7.
6. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
7. Синдеева Л.В. Этнические особенности жировой массы девушек Восточной Сибири по данным антропометрии и биоимпедансометрии / Л.В. Синдеева // Диагностика

и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы : тр. XIII науч.-практ. конф. – М., 2011. – С. 202–209.

8. Шарайкина Е.П. О жировом компоненте сомы индивида / Е.П. Шарайкина // Актуальные вопросы биомедицинской антропологии и морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2009. – С. 106–108.

References

1. Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. [Medical and biological statistics]. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.

2. Godina E.Z., Zadorozhnaja L.V., Homjakova I.A. *Aktualnye voprosy i dostizhenija sovremennoj antropologii: sbornik nauchnuk. trudov* [Actual questions and achievements of modern anthropology: collection of scientific works] Novosibirsk, 2008. pp. 21–24.

3. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Butrova S.A. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006. no. 1. pp. 6–13.

4. Martirosov Je.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. *Tehnologii i metody opredelenija sostava tela cheloveka*. [Technologies and methods of determination of composition of human body]. Moscow: Nauka, 2006. 248 p.

5. Nikolaev V.G., Sindeeva L.V., Nehaeva T.I., Jusupov R.D. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2011. no. 4 (70). pp. 3–7.

6. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaja I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka*. [Bioimpedance analysis of composition of human body]. M.: Nauka, 2009. 392 p.

7. Sindeeva L.V. *Diagnostika i lechenie narushenij reguljacii serdechno-sosudistoj sistemy : tr. XIII nauch.-prakt. konf.* [Diagnostics and treatment of violations of regulation of the cardiovascular system: materials of XIII research and practice conference]. Moscow, 2011. pp. 202–209.

8. Sharajkina E.P. *Aktualnye voprosy biomedicinskoj antropologii i morfologii: sbornik nauchnuk. trudov*. [Actual questions of biomedical anthropology and morphology: collection of scientific works]. Krasnoyarsk, 2009. pp. 106–108.

Рецензенты:

Гармаева Д.К., д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины медицинского института СВФУ, научный руководитель лаборатории ультраструктурных и иммуноморфологических исследований Клиники медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск;

Гольдерова А.С., д.м.н., руководитель и главный научный сотрудник отдела изучения механизмов адаптации ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск.

УДК 577.352.3

БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Маргиева О.И., Тедтоева А.И., Отиев М.А., Дзугкоева Ф.С.

*ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН»,
Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru*

Целью исследования было проведение экспериментов на крысах с парентеральным введением в течение 2 недель и 1 месяца различных дозировок сульфата кадмия. Установлено, что на фоне длительной интоксикации сульфатом кадмия развивается окислительный стресс и дисфункция эндотелия, биохимическими маркерами которых являются повышение содержания активных метаболитов кислорода (АМК) и нарушение антиокислительной системы (АОС): снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и компенсаторное повышение активности каталазы. В этих условиях отмечается и снижение содержания суммарных метаболитов оксида азота (NO) – основного вазодилатирующего фактора. Повреждение структуры клеточных мембран сопровождается снижением активности Na, K-АТФ-азы в гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани и одновременным повышением активности гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови у крыс с длительной интоксикацией сульфатом кадмия.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиокислительная система (АОС), кадмий, NO, дисфункция эндотелия

BIOCHEMICAL RISK FACTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE BACKGROUND OF INTOXICATION CADMIUM SULFATE IN THE EXPERIMENT

Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Margieva O.I., Tedtoeva A.I., Otiev M.A., Dzugkoeva F.S.

*Federal State Institution of Science Institute for Biomedical Research Vladikavkaz Scientific Center RAS,
department of pathobiochemistry, Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru*

The aim of the study was to carry out experiments on rats with parenteral administration for 2 weeks and 1 month of different doses of cadmium sulfate. We found that during long-term toxicity of cadmium sulfate in experimental rats develop oxidative stress and endothelial dysfunction. Their biochemical markers are high content of active oxygen metabolites (AOM) and violation of the antioxidant system (AOS): reduced activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase activity compensatory increase. Under these conditions, there is a decrease of the total content of nitric oxide (NO) – vasodilator main factor. Damage to the structure of cell membranes is accompanied by decreased activity of Na, K-ATPase in homogenates of cortical and medullar renal tissue layers and a simultaneous increase in the activity of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in the blood serum of rats with cadmium sulfate intoxication long.

Keywords: lipid peroxidation (LPO), antioxidant system (AOS), cadmium, NO, endothelial dysfunction

В настоящее время в нашем регионе актуальным становится проблема загрязнения окружающей среды тяжелыми цветными металлами, в частности, кадмием. Основными источниками поступления в окружающую среду экотоксиканта кадмия являются промышленные предприятия, производство пестицидов, удобрений, теплоэнергетические предприятия мусоросжигательных установок, а также горнодобывающая промышленность [2, 4]. Кадмий – один из самых токсичных тяжелых цветных металлов, отнесен к 1-му классу опасности, обладает эмбриотоксичностью и канцерогенностью [3, 11]. При проникновении в клетки организма он накапливается в митохондриях, лизосомах и ядре, вызывая их ультраструктурные изменения, вступает во многие химические реакции, основными из которых является взаимодействие с сульфгидрильными группами белков и ферментов. При блокировании SH-групп ферменты теряют каталитическую активность, вызывая нарушение процессов

метаболизма, снижение энергообразования и функционального состояния клеток. Основным из патогенетических механизмов, индуцирующих нефротоксическое действие ионов тяжелых металлов, является перекисное окисление липидов. Процесс перекисной окисления сопровождается деформацией липопротеиновых комплексов клеточных мембран, изменением физико-химических свойств и активности мембраносвязанных ферментов, в частности, Na, K-АТФ-азы. Нарушение динамического равновесия системы ПОЛ – АОС сопровождается снижением содержания NO, одного из основных вазодилатирующих факторов. Одной из причин сниженного содержания NO может быть его взаимодействие с O_2^- , с образованием пероксинитрата, а также нарушение функционирования фермента NO-синтазы – NOS(3). В результате этих изменений развивается дисфункция эндотелия, являющаяся фактором риска развития гемодинамических нарушений и функционального состояния внутренних органов

[5, 6]. Как и многие другие металлы, кадмий имеет тенденцию к накоплению в организме, период его полувыведения составляет 10–35 лет. Кадмий, обезвреживаясь в печени, повреждает ее и выводится через почки, вызывая развитие нефропатии [1, 9].

Целью нашего исследования было изучение влияния сульфата кадмия на показатели системы ПОЛ – АОС, содержание суммарных метаболитов NO и активности мембранных ферментов.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на крысах-самцах линии Вистар, массой 200–280 гр. Эксперимент проводился на 2-группах животных: 1-я группа – контрольная, 2-я группа – животные с интоксикацией сульфатом кадмия разной дозировки и длительностью введения. Модель кадмиевой интоксикации

создавали путем ежедневного подкожного введения сульфата кадмия в течение 1 месяца в дозах: 0,8 мг/кг, 1 мг/кг и 1,5 мг/кг массы тела.

Для выяснения метаболических изменений исследовали интенсивность ПОЛ в эритроцитах, гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани, которую оценивали по концентрации вторичного продукта ПОЛ – МДА; его определяли колориметрически с тиобарбитуровой кислотой по методу Asacawa (1980) [12]. О состоянии АОЗ судили по активности СОД, которую определяли методом аутоокисления адреналина, каталазы – методом Королюка М.И (1988) [8] и концентрации церулоплазмينا (метод Равина) [7]. Содержание суммарных метаболитов оксида азота (NOx) определяли по реакции деазотирования с реактивом Грисса [10]. Индикаторами мембранных повреждений являлись ферменты – Na, K, АТФ-аза и ГТТФ. Весь полученный материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на ПК по программе Microsoft Excel 2006.

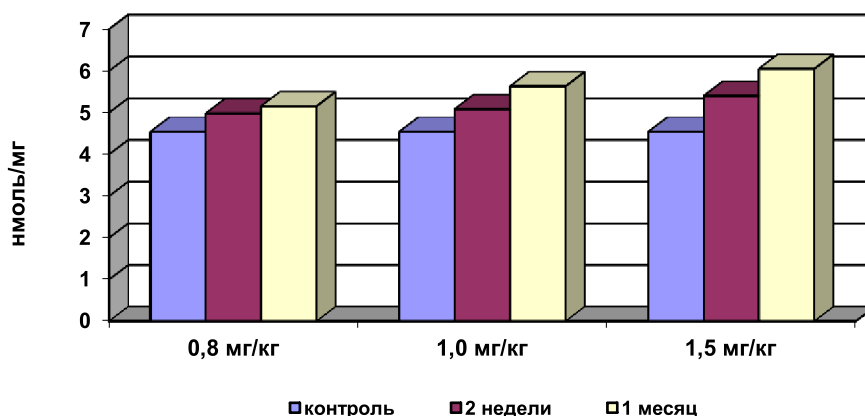


Рис. 1. Концентрация МДА в мембранах эритроцитов при хронической интоксикации, вызванной разными дозами сульфата кадмия

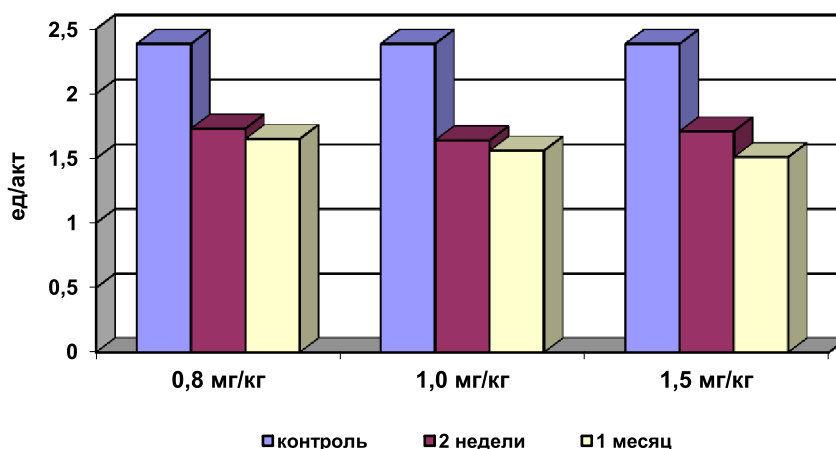


Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови при хронической интоксикации, вызванной разными дозами сульфата кадмия

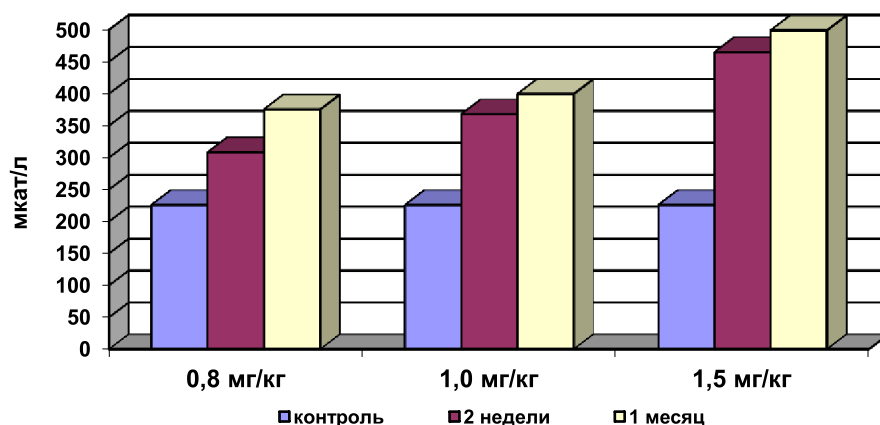


Рис. 3. Активность каталазы в сыворотке крови при хронической интоксикации, вызванной разными дозами сульфата кадмия

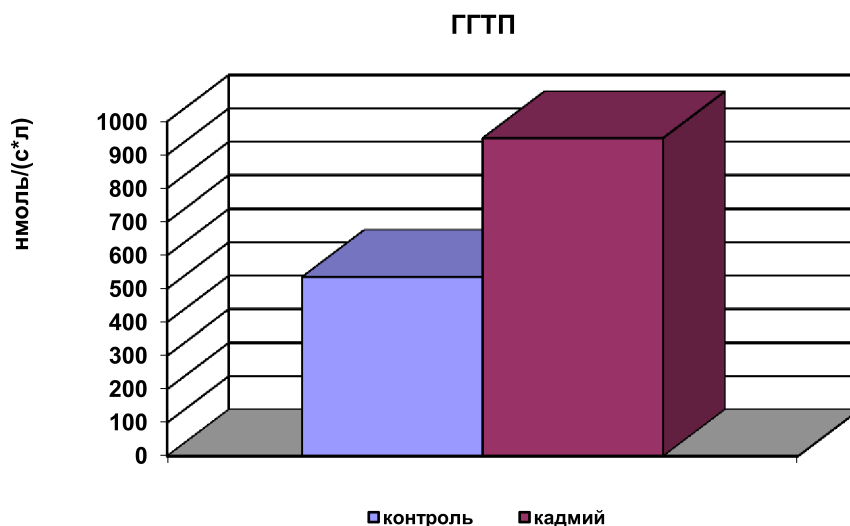


Рис. 4. Активность ГГТП в сыворотке крови при хронической интоксикации, вызванной сульфатом кадмия

Результаты исследования и их обсуждение

Было выявлено, что на фоне интоксикации сульфатом кадмия отмечается активация процессов свободно-радикального окисления (СРО). Результаты исследований свидетельствуют о статистически достоверном повышении концентрации МДА в мембранах эритроцитов (рис. 1), снижении активности СОД (рис. 2) при компенсаторном возрастании активности каталазы (рис. 3), превращающей перекись водорода в молекулу воды и кислорода, и концентрации ЦП в сыворотке крови. Эти данные об изменениях в системе ПОЛ – АОС свидетельствуют о развитии окислительного стресса.

Изучая влияние сульфата кадмия на функциональное состояние почек, как основного экскреторного органа, мы исследовали процессы перекисного окисления липидов в гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани. Экспериментальные данные показали, что отмечается активация процессов СРО в обоих слоях почечной ткани (рис. 4). Доза 0,8 мг/кг массы вызывает увеличение концентрации МДА в корковом веществе при подкожном введении сульфата кадмия в течение 2 недель ($p < 0,001$) и в течение 1 месяца ($p < 0,001$), сравнительно с контролем. В мозговом веществе также увеличивается концентрация МДА при экспозиции в течение 2 недель и 1 месяца соответственно ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

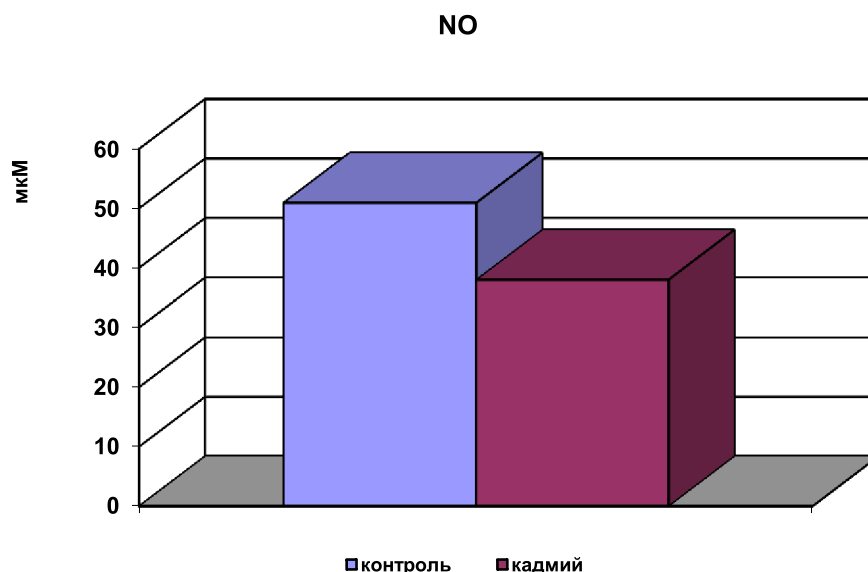


Рис. 5. Концентрация NO в сыворотке крови при хронической интоксикации, вызванной сульфатом кадмия

У животных, с введением сульфата кадмия в дозе 1,0 мг/кг массы, содержание МДА в корковом веществе увеличивается более значительно ($p < 0,001$), сравнительно с контролем. В мозговом веществе почечной ткани на фоне данной дозировки изменения достоверны относительно контроля ($p < 0,001$) и при введении в течение 1 месяца ($p < 0,05$) относительно 2 опытной группы. При введении дозы 1,5 мг/кг массы в течение 2 недель отмечается повышение концентрации МДА в корковом веществе почечной ткани ($p < 0,001$), а при интоксикации в течение 1 месяца ее степень повышается ($p < 0,01$). В мозговом веществе почечной ткани увеличение концентрации МДА высоко достоверно относительно контроля и относительно других опытных групп, как при введении сульфата кадмия в дозе 1,5 мг/кг массы при 2-недельной заправке, так и в течение 1 месяца.

В условиях окислительного стресса выявлено снижение в сыворотке крови содержания суммарных метаболитов оксида азота, основного вазодилатирующего фактора, вследствие нейтрализации NO АФК. Пероксинитрит, образующийся при этом, является сильным окислителем и повреждающим фактором для эндотелия сосудов. Таким образом, накопление продуктов пероксидации, нарушение метаболизма NO (рис. 5) приводит к дисфункции эндотелия. Биохимическими показателями измененной проницаемости мембран явились снижение активности фермента Na, K, АТФ-азы в мембранах клетки и повышение активности ГГТФ в сыворотке крови (рис. 4).

Мы изучали взаимосвязь между изменением концентрации МДА и активностью Na^+K^+ -АТФ-азы в обоих слоях почечной ткани и выявили отрицательную корреляционную связь между интенсивностью перекисного окисления липидов и активностью Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом веществе почечной ткани ($r = -0,688$ при введении в течение 2-х недель дозы 1,0 мг/кг массы животного, $r = -0,769$ при введении этой же дозировки в течение 1 месяца, $r = -0,697$ и $r = -0,788$ соответственно при подкожном введении сульфата кадмия в течение 2-х недель и 1 месяца в дозе 1,5 мг/кг массы) и в мозговом веществе ($r = -0,673$ и $r = -0,712$ в течение 2-х недель и 1 месяца дозы 1,0 мг/кг массы соответственно; $r = -0,702$ и $r = -0,725$ соответственно при подкожном введении дозы 1,5 мг/кг массы).

Заключение

Таким образом, на фоне интоксикации сульфатом кадмия повышается содержание МДА в эритроцитах, гомогенатах коркового и мозгового вещества почек. Отмечается дисбаланс в АОС: снижение активности СОД в плазме крови и компенсаторное повышение активности каталазы и концентрации ЦП. Активные метаболиты кислорода нейтрализуют оксид азота и отмечается снижение концентрации суммарных метаболитов NO в сыворотке крови, нарушение вазодилатации и дисфункции эндотелия. Продукты ПОЛ повреждают мембраны клеток, в частности, почек, выявлено снижение Na^+K^+ -АТФ-азы в гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани и по-

вышение активности ГГТП в сыворотке крови у крыс на фоне кадмиевой интоксикации.

Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Бингам Ф.Т. Токсичность металлов в сельскохозяйственных культурах / Ф.Т. Бингам, Ф.Т. Перья, У.М. Джерал // Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. – 1993. – С. 101–130.
3. Воронин В.М., Парфенов Ю.Д. Обоснование ПДК кадмия по канцерогенному эффекту // Гигиена и санитария. – 1991. – № 11. – С. 56–58.
4. Гильденскиольд Р.С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор) / Р.С. Гильденскиольд, Ю.В. Новиков, Р.С. Хамидулин, Р.И. Анискина, И.Л. Винокур // Гигиена и санитария. – 1992. – № 5–6. – С. 6–9.
5. Дзугкоева Ф.С., Дзугкоев С.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патологически обоснованный способ коррекции // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 42–46.
6. Дзугкоева Ф.С., Такоева Е.А. Можаяева И.В., Кочисова З.Х. и др. Состояние активности про- и антиоксидантной системы как факторов риска эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности у больных с хроническими болезнями почек (ХБН) // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 38–39.
7. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 71–77.
8. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
9. Магальяс В.Н. Особенности токсических нефропатий, вызванных солями ртути, платины, кадмия, золота / В.Н. Магальяс, Г.И. Кокошук, Ю.Е. Роговой // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Труды Львовского медицинского института. – Львов. – 1991. – С. 47–48.
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Клиническая диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
11. Мирзоев Э.Б. Оценка интенсивности процесса перекисного окисления липидов и проницаемости плазматической мембраны для ионов кальция в тимocyтах крыс при воздействии кадмия // Токсикологический вестник. 2005. – № 1. – С. 35–38.
12. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.

References

1. Avцын А.П., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Mikroelementozy cheloveka: jetiologija, klassifikacija, organopatologija. AMN SSSR. M.: Medicina, 1991. 496 p.

2. Bingam F.T. Toksichnost metallov v selskohozjajstvennyh kulturah / F.T. Bingam, F.T. Perja, U.M. Dzheral // Nekotorye voprosy toksichnosti ionov metallov. 1993. pp. 101–130.

3. Voronin V.M., Parfenov Ju.D. Obosnovanie PDK kadmija po kancerogenomu jeffektu // Gigiena i sanitarija. 1991. no. 11. pp. 56–58.

4. Gildenskiold R.S. Tjazhelye metally v okruzhajushhej srede i ih vlijanie na organizm (obzor) / R.S. Gildenskiold, Ju.V. Novikov, R.S. Hamidulin, R.I. Aniskina, I.L. Vinokur // Gigiena i sanitarija. 1992. no. 5–6. pp. 6–9.

5. Dzugkoeva F.S., Dzugkoev S.G. Rol jendotelialnoj disfunkcii v narushenii funkcii visceralnyh organov i patologicheski obosnovannyj sposob korrekcii // Fundamentalnye issledovaniya. 2010. no. 11. pp. 42–46.

6. Dzugkoeva F.S., Takoeva E.A. Mozhaeva I.V., Kochisova Z.H. i dr. Sostojanie aktivnosti pro- i antioksidantnoj sistemy kak faktorov riska jendotelialnoj disfunkcii i pochechnoj nedostatochnosti u bolnyh s hronicheskimi boleznyami pochk (HBN) // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2011. no. 12. pp. 38–39.

7. Kamyshnikov V.S. Kliniko-biohimicheskaja laboratornaja diagnostika. 2003. no. 2. pp. 71–77.

8. Koroljuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova // Laboratornoe delo. 1988. no. 1. pp. 16–19.

9. Magaljas V.N. Osobennosti toksicheskikh nefropatij, vyzvannyh soljami rtuti, platiny, kadmija, zlota / V.N. Magaljas, G.I. Kokoshuk, Ju.E. Rogovoj // Problemy patologii v jeksperimente i klinike. Trudy Lvovskogo medicinskogo instituta. Lvov. 1991. pp. 47–48.

10. Metelskaja V.A., Gumanova N.G. Klin. lab. Diagnostika. 2005. no. 6. pp. 15–18.

11. Mirzoev Je.B. Ocenka intensivnosti processa perekisnogo okisleniya lipidov i pronicaemosti plazmaticheskoy membrany dlja ionov kalcija v timocitah kryс pri vozdejstvii kadmija // Toksikologicheskij vestnik. 2005. no. 1. pp. 35–38.

12. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. Lipids. 1980. Vol. 15. pp. 137–140.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии и патологии висцеральных систем ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН», г. Владикавказ;

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

УДК 61

АНАЛИЗ ПОТОКА УРГЕНТНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

¹Духанина И.В., ²Багателія З.А.

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: irduhanina@yandex.ru;

²Городская клиническая больница им. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, e-mail: zurabbaga@yandex.ru

Оказание ургентной хирургической помощи пациентам с неотложными заболеваниями органов брюшной полости является одним из приоритетных направлений деятельности многопрофильных больниц крупных городов. Планирование объемов и видов медицинской помощи традиционно базируется на результатах анализа хирургической помощи, оказанной в предшествующие периоды деятельности лечебно-профилактических учреждений. Именно поэтому анализ ургентной хирургической помощи, оказываемой в мегаполисе при заболеваниях органов брюшной полости, представляет закономерный научно-практический интерес. Из результатов проведенного анализа следует, что в базовом лечебно-профилактическом учреждении общая численность контингентов ургентной хирургической помощи в 2010–2012 гг. последовательно возрастала и менялась в зависимости от хирургической патологии. В частности, отмечен рост числа больных с ущемленной грыжей и снижение с желудочно-кишечным кровотечением.

Ключевые слова: ургентная хирургическая помощь, заболевания органов брюшной полости, общая численность контингентов

FLOW ANALYSIS FOR URGENT SURGICAL PATIENTS WITH DISEASES OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS

¹Dukhanina I.V., ²Bagatelija Z.A.

¹Moscow state medical dental University by A.I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: irduhanina@yandex.ru;

²City clinical hospital by Botkin of the healthcare Department of Moscow city, Moscow, e-mail: zurabbaga@yandex.ru

The provision of emergency surgical care to patients with urgent diseases of the abdominal cavity is one of the priority activities of the General hospitals in large cities. Planning volumes and types of medical care is traditionally based on the results of the analysis of surgical care provided in previous periods of activity of medical organization. That is why the analysis of urgent surgical care provided in the metropolis in diseases of the abdominal cavity, is a natural scientific and practical interest. From the analysis it follows that in the medical organization total number of contingents of the urgent surgical care has consistently grown for 2010–2012 and changed depending on surgical pathology. In particular, the marked increase in the number of patients with strangulated hernia and decrease with gastrointestinal bleeding.

Keywords: urgent surgical care, diseases of the organs of the abdominal cavity, the total number of contingents

Актуальность исследования. В настоящее время в Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается активное и динамичное развитие медицинской помощи различного профиля. Это в полной мере относится и к современной хирургии, где отмечается внедрение новых методов диагностики и лечения, а также организационных и управленческих технологий. Такое положение дел обусловлено расширением клинических возможностей специальности, ориентированной, в первую очередь, на снижение травматичности хирургического вмешательства и, как следствие, на повышение его медико-социальной эффективности [3, с. 1–3; 4, с. 4–10; 5, с. 311–317].

Для масштабного решения обозначенных проблем активно популяризируются малоинвазивные и малотравматичные операции, позволяющие добиваться макси-

мального клинического результата, в том числе, в стационарозамещающих условиях [1, с. 5–6; 2, с. 54].

Планирование объемов и видов медицинской помощи традиционно базируется на результатах анализа хирургической помощи, оказанной в предшествующие периоды деятельности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Именно поэтому анализ ургентной хирургической помощи, оказываемой в мегаполисе при заболеваниях органов брюшной полости, представляет закономерный научно-практический интерес.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении (ГБОУ) высшего профессионального образования (ВПО) «Московский государственный медико-стоматологический универ-

ситет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Базой исследования стали хирургические отделения Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ). Оснащение и расположение клинической базы исследования позволяло решать поставленные задачи.

Исследование проведено в несколько этапов. Так, в частности, проведен анализ хирургической помощи в многопрофильной больнице в условиях мегаполиса. Источниками информации для исследования стала первичная медицинская документация, сводные отчеты хирургических отделений ГКБ им. Боткина ДЗМ.

Основными методами исследования на данном этапе стали ретроспективный анализ, выкопировка данных, статистический и расчетно-аналитический методы. Всего проанализированы 5783 медицинские карты стационарного больного.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на IBM PC по программе Microsoft Excel-XP, STATISTICA – 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Оказание urgentной хирургической помощи пациентам с неотложными заболеваниями органов брюшной полости является одним из приоритетных направлений деятельности многопрофильных больниц крупных городов. Традиционно urgentная медицинская помощь оказывается больным при остром панкреатите, холецистите, аппендиците, ущемленной грыже, желудочно-кишечных кровотечениях, перфоративной язве и острой кишечной непроходимости.

Общая численность контингентов urgentной хирургической помощи в базовом ЛПУ последовательно в 2010–2012 гг. возрастала (таблица).

Динамика численности контингентов urgentной хирургической помощи, 2010–2012 гг.

	2010	2011		2012	
	Число больных	Число больных	Темп роста, %	Число больных	Темп роста, %
Острый панкреатит	703	558	79,37	654	117,20
Острый холецистит	406	526	129,56	509	96,77
Острый аппендицит	370	502	135,66	468	93,23
Ущемленная грыжа	177	227	128,25	306	134,80
Желудочно-кишечные кровотечения	61	94	154,10	75	79,79
Перфоративная язва	26	20	76,92	30	150,00
Острая кишечная непроходимость	21	16	76,19	34	212,50
Всего	1764	1943	110,15	2076	106,85

Так, в 2010 г. численность контингентов составляла 1764 чел., в 2011 г. увеличилась до 1943 чел., а в 2012 г. достигла максимума – 2076 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 110,15%, а в 2012 г. – 106,85%.

В 2010 году urgentная хирургическая помощь оказывалась 1764 больным. Контингенты обслуживания в порядке убывания численности расположились следующим образом: острый панкреатит – $39,85 \pm 0,94\%$, острый холецистит – $23,02 \pm 0,54\%$, острый аппендицит – $20,98 \pm 0,48\%$, ущемленная грыжа – $10,03 \pm 0,23\%$, желудочно-кишечные кровотечения – $3,46 \pm 0,07\%$, перфоративная язва – $1,47 \pm 0,02\%$, острая кишечная непроходимость – $1,19 \pm 0,01\%$.

В 2011 году urgentная хирургическая помощь оказывалась 1943 больным. Структура контингентов обслуживания такова: острый панкреатит – $28,72 \pm 0,64\%$, острый холецистит – $27,07 \pm 0,60\%$, острый аппендицит – $25,84 \pm 0,57\%$, ущемленная грыжа – $11,68 \pm 0,25\%$, желудочно-кишечные кровотечения – $4,84 \pm 0,10\%$, перфоративная язва – $1,03 \pm 0,01\%$, острая кишечная непроходимость – $0,82 \pm 0,01\%$.

В 2012 году urgentная хирургическая помощь оказывалась 2076 больным. Контингенты обслуживания в порядке убывания численности расположились следующим образом: острый панкреатит – $31,50 \pm 0,67\%$, острый холецистит – $24,52 \pm 0,53\%$, острый аппендицит – $22,54 \pm 0,48\%$, ущемленная грыжа – $14,74 \pm 0,31\%$, желудочно-кишечные кровотечения – $3,61 \pm 0,07\%$, перфоративная язва – $1,45 \pm 0,02\%$, острая кишечная непроходимость – $1,64 \pm 0,02\%$.

Численность контингентов urgentной хирургической помощи в 2010–2012 гг. менялась в зависимости от хирургической патологии.

Так, при остром панкреатите в 2010 г. численность контингентов составляла

703 чел., в 2011 г. – 558 чел., а в 2012 г. – 654 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 79,37%, а в 2012 г. – уже 117,20%.

При остром холецистите в 2010 г. численность контингентов составляла 406 чел.,

в 2011 г. – 526 чел., а в 2012 г. – 509 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 129,56%, а в 2012 г. – лишь 96,77%.

При остром аппендиците в 2010 г. численность контингентов составляла 370 чел., в 2011 г. – 502 чел., а в 2012 г. – 468 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 135,66%, а в 2012 г. – 93,23%.

При ущемленной грыже в 2010 г. численность контингентов составляла 177 чел., в 2011 г. – 227 чел., а в 2012 г. – 306 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 128,25%, а в 2012 г. достиг максимума – 134,80%.

При желудочно-кишечных кровотечениях в 2010 г. численность контингентов составляла 61 чел., в 2011 г. – 94 чел., а в 2012 г. уменьшилась до 75 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 154,10%, а в 2012 г. – 79,79%.

При перфоративной язве в 2010 г. численность контингентов составляла 26 чел., в 2011 г. – 20 чел., а в 2012 г. увеличилась до 30 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 76,92%, а в 2012 г. достиг максимума – 150,00%.

При острой кишечной непроходимости в 2010 г. численность контингентов составляла 21 чел., в 2011 г. – 16 чел., а в 2012 г. – 34 чел. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 76,19%, а в 2012 г. достиг максимума – 212,50%.

Таким образом, общая численность контингентов urgentной хирургической помощи в 2010–2012 гг. последовательно возрастала с 1764 чел. в 2010 г. до 1943 чел. в 2011 г. и 2076 чел. в 2012 г. Темп роста численности контингентов в 2011 г. составил 110,15%, а в 2012 г. – 106,85%. Однако численность контингентов urgentной хирургической помощи в 2010–2012 гг. менялась в зависимости от хирургической патологии и планомерно возрастала лишь при ущемленной грыже (темп роста численности составил 128,25% в 2011 г. и 134,80% в 2012 г.), а при желудочно-кишечном кровотечении, наоборот, планомерно снижалась (темп роста численности составил 154,10% в 2011 г. и 79,79% в 2012 г.).

Список литературы

1. Байда Б.Д. Пути интенсификации использования хирургических коек / Б.Д. Байда, К.А. Полякова, Н.П. Лиховид // XVI съезд хирургов Украинской ССР: Тез. докл. – Киев, 1988. – С. 5–6.
2. Сажин В.П. Медико-социальные аспекты применения лапароскопических операций в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.П. Сажин, В.П. Жаболенко, А.В. Сажин, А.И. Челидзе // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 2. – С. 54.
3. Фокин Ю.Н. Основные направления совершенствования квалифицированной и неотложной специализированной помощи в вооруженном конфликте: Дис. докт. мед. наук. – М., 2001. – 271 с.
4. Чиж И.М. Организационные аспекты специализированной медицинской помощи военнослужащим / И.М. Чиж // Воен.-мед. журн. – 1999. – № 3. – С. 4–10.
5. Meinero A. Metabolic Responses to Cholecystectomy: Open vs Laparoscopic Approach II / A. Meinero et al. // J. of Lap. Surg. 1994. – Vol. 4. – № 5. – P. 311–317.

References

1. Bajda B.D. Puti intensifikacii ispolzovanija hirurgicheskikh коек / B.D. Bajda, K.A. Poljakova, N.P. Lihovid // XVI sezd hirurov Ukrainskoj SSR: Tez. dokl. Kiev, 1988. pp. 5–6.
2. Sazhin V.P. Mediko-socialnye aspekty primenenija laparoskopicheskikh operacij v lechenii jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki / V.P. Sazhin, V.P. Zhabolenko, A.V. Sazhin, A.I. Chelidze // Jendoskopicheskaja hirurgija. 2001. no. 2. p. 54.
3. Fokin Ju.N. Osnovnye napravlenija sovershenstvovanija kvalificirovannoj i neotlozhnoj specializirovannoj pomoshhi v vooruzhenном konflikte: Dis. dokt. med. nauk. M., 2001. 271 p.
4. Chizh I.M. Organizacionnye aspekty specializirovannoj medicinskoj pomoshhi voennosluzhashchim / I.M. Chizh // Voен.-med. zhurn. 1999. no. 3. pp. 4–10.
5. Meinero A. Metabolic Responses to Cholecystectomy: Open vs Laparoscopic Approach II / A. Meinero et al. // J. of Lap. Surg. 1994. Vol. 4. no. 5. pp. 311–317.

Рецензенты:

Гуревич К.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва;

Зимина Э.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

УДК 618.177 – 089.888:611.013:612.631

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСПЕШНОГО ИСХОДА ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА

¹Зазулина Я.А., ¹Самыкина О.В., ²Миннигулова Г.М., ¹Мельников В.А.

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: olvidar1103@gmail.com;

²ГБУЗ СО «Кошкинская центральная районная больница», с. Кошки, e-mail: doctor.gelshat@gmail.com

Цель: оценить возможности раннего прогнозирования исхода беременности, индуцированной в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ). Материалы и методы: данные 247 циклов ЭКО и ПЭ проанализированы с помощью метода бинарной логистической регрессии. В качестве успешного исхода программы ЭКО и ПЭ рассматривалось завершение индуцированной беременности родами живым плодом. Результаты: выявлены положительные (число эмбрионов хорошего качества, продленное культивирование эмбрионов до 5 суток) и отрицательные (наличие полиморфизма генов системы гемостаза у пациентки, наличие совпадения более 2 локусов системы HLA в супружеской паре) предикторы завершения индуцированной беременности родами жизнеспособным плодом. Прогностический алгоритм, основанный на показателях, регистрируемых на заключительном этапе реализации ЭКО и ПЭ, обеспечивает 70,1 % точности предсказания исхода программы.

Ключевые слова: ЭКО и ПЭ, живорождение, прогностические модели

THE POSSIBILITIES OF SUCCESSFUL OUTCOME PREDICTION OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER PROGRAM

¹Zazulina Y.A., ¹Samykina, O.V., ²Minnigulova G.M., ¹Melnikov V.A.

¹Samara state medical university, Samara, e-mail: olvidar1103@gmail.com;

²Koshki central district hospital, Koshki, e-mail: doctor.gelshat@gmail.com

Objective: to assess the opportunities for early prediction of pregnancy outcome induced as a result of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF and ET). Materials and methods. Data of 247 IVF and ET cycles were analyzed using binary logistic regression method. As a successful outcome of IVF and ET program was considered the completion of induced pregnancy with a delivery of a live fetus. Results. Positive (the number of good quality embryos, extended cultivation of embryos up to 5 days) and negative (the presence of gene polymorphisms of the patient's hemostasis system, the presence of more than 2 HLA system loci matches of a married couple) predictors of completion of induced pregnancy with a live birth were educed. Look-ahead algorithm based on the indices recorded at the final stage of IVF and ET implementation, provides 70,1 % accuracy of the program outcome prediction.

Keywords: IVF and ET, live birth, prognostic models

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), являясь областью максимальных затрат физических и финансовых ресурсов как отдельной семьи, так и системы здравоохранения, демонстрируют недостаточно высокую эффективность [1]. В данных условиях существует необходимость поиска и систематизации предикторов результативности программ ВРТ, в частности, метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки (метода ЭКО и ПЭ). Несмотря на достаточное количество соответствующих исследований, в научном сообществе отсутствует единая точка зрения относительно значимости влияния тех или иных факторов на результативность программы ЭКО и ПЭ. Истинным клиническим исходом при лечении бесплодия является исход беременности, однако в большинстве доступных публикаций при анализе результативности ЭКО и ПЭ оценивается факт наступления беременности как таковой [2-5]. Очевидна необходимость поиска факторов, значимо влияющих на ис-

ход индуцированной беременности. Раннее выявление и дифференцированное сопровождение пациентов с высоким риском потери индуцированной беременности является одной из приоритетных задач современной репродуктологии.

Цель исследования: оценить возможности раннего прогнозирования исхода беременности, индуцированной в результате ЭКО и ПЭ.

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании участвовали 247 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО и ПЭ в ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (директор – д.м.н. О.В. Тюмина) в 2013 году. Критериями исключения являлись: использование гамет донора, несостоявшийся перенос эмбрионов в полость матки, отсутствие данных об исходе индуцированной беременности, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Реализация программ ЭКО и ПЭ соответствовала действующим стандартам. В качестве успешного исхода лечения рассматривалось завершение инду-

цированной беременности срочными родами живым плодом. Регистрационная карта участников исследования в случае успешного исхода завершалась при достижении ребенком возраста 1 месяца. Группы сравнения формировались ретроспективно: в случае отсутствия или потери индуцированной беременности пациенты относились к первой группе, в случае завершения беременности родами живым плодом

пациенты относились ко второй группе сравнения. В качестве потенциальных предикторов успешного исхода программы ЭКО и ПЭ в изучаемой когорте пациентов рассматривались данные анамнеза, параметры соматического и репродуктивного статуса, данные протоколов стимуляции суперовуляции, пункции фолликулов, оплодотворения ооцитов, культивирования и переноса эмбрионов в полость матки.

Таблица 1

Взаимосвязь исходных клинических параметров супружеской пары с результатом программы ЭКО и ПЭ

Клинические параметры супружеской пары	Медиана (межквартильный размах)		p
	Отсутствие/потеря беременности	Роды	
Возраст пациентки, годы	33,00 (30,00–35,00)	34,00 (31,00–37,00)	0,166
Возраст пациентки к первой попытке ЭКО и ПЭ, годы	32,00 (29,00–35,00)	33,00 (29,00–36,00)	0,648
Возраст супруга, годы	35,00 (32,00–39,00)	36,00 (32,00–40,00)	0,523
Длительность бесплодия к первой попытке ЭКО и ПЭ, годы	5,00 (3,00–8,00)	5,00 (3,25–8,00)	0,663
Длительность бесплодия на момент исследования, годы	5,00 (3,00–8,00)	6,00 (4,00–9,00)	0,153
Число неудач ЭКО и ПЭ в анамнезе	0,00 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,074
Передне-задний размер матки, мм	38,00 (35,00–42,00)	38,00 (35,00–42,00)	0,866
ИМТ пациентки, кг/м ²	23,31 (20,55–26,08)	22,52 (20,09–27,12)	0,517
ФСГ, Ед/л	6,27 (4,75–7,85)	6,62 (5,01–8,25)	0,237
ФСГ/ЛГ	1,22 (0,85–1,74)	1,30 (0,97–1,98)	0,146
	Доля случаев, % (абсолютное число / всего)		p
Рождение живого ребенка в результате ЭКО и ПЭ в анамнезе	(4/247)	(4/247)	0,681
Беременность в результате ЭКО и ПЭ в анамнезе, не завершившаяся родами	(16/247)	(9/247)	1
Рождение живого ребенка в результате самопроизвольной беременности в анамнезе	(19/247)	(15/247)	0,45
Самопроизвольная беременность в анамнезе, не завершившаяся рождением живого ребенка	(63/247)	(36/247)	1
Хроническая никотиновая интоксикация пациентки	(4/247)	(0/247)	0,309
Хроническая никотиновая интоксикация супруга	(5/247)	(0/247)	0,209
Трубный фактор бесплодия	(89/247)	(39/247)	0,043
Ановуляторное бесплодие	(47/247)	(36/247)	0,169
Эндометриоз	(54/247)	(33/247)	0,902
Мужской фактор бесплодия	(96/247)	(64/247)	0,209
Снижение овариального резерва	(50/247)	(15/247)	0,011
Наличие полиморфизма генов системы гемостаза	(45/247)	(17/247)	0,104
Совпадение более 2 локусов системы HLA в супружеской паре	(39/247)	(12/247)	0,04
Седловидная матка	(16/247)	(7/247)	0,659
Миома матки малых размеров	(44/247)	(17/247)	0,128
Хронический эндометрит	(29/247)	(19/247)	0,786
Рубец на матке после КС	(3/247)	(2/247)	1
Хронический тиреоидит (ХАИТ)	(8/247)	(5/247)	1

Анализ данных выполнен с использованием статистических пакетов SAS 9.3, STATISTICA 10 и IBM-SPSS-22. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась согласно критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Дескриптивные статистики в тексте представлены абсолютными значениями и долями в процентах, значениями медиан и межквартильных размахов. Сравнение центральных параметров изучаемых групп по количественным признакам проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь качественных признаков с исходом программы ЭКО и ПЭ изучалась с помощью таблиц сопряженности согласно критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса в случае двух градаций изучаемого признака. Интенсивность значимых взаимосвязей оценивалась согласно V-коэффициенту Крамера. Интегративная оценка массива потенциальных предикторов успешного исхода программы ЭКО и ПЭ производилась с помощью метода бинарной логистической регрессии. Качество прогностического алгоритма оценивалось согласно показателю конкордантности и D-коэффициенту Зоммера, калибрационная и дискриминационная адекватность модели оценивались с помощью теста Хосмера-Лемешова и ROC-анализа соответственно. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В изучаемой когорте пациентов достигнуты следующие результаты лечения бесплодия с помощью метода ЭКО и ПЭ: в 49,8% случаев (123/247) регистрировалось отсутствие индуцированной беременности, в 12,5% наблюдений (31/247) имело место самопроизвольное прерывание индуцированной беременности до 12 недель, в 0,8% случаев (2/247) пациентки сообщили о потере беременности после 12 недель (неразвивающаяся беременность 14 и 16 недель соответственно). В 36,8% наблюдений (91/247) индуцированная в результате ЭКО и ПЭ беременность закончилась срочными самопроизвольными родами живым плодом. Послеродовый и неонатальный период в данной группе пациентов протекал без осложнений. Таким образом, ретроспективно были сформированы 2 группы сравнения: первую группу составили пациентки с отсутствием/потерей индуцированной беременности (156 наблюдений), во вторую группу были включены пациенты с успешным исходом программы ЭКО и ПЭ (срочные роды, 91 наблюдение). Сравнительная характеристика исходных параметров пациентов в зависимости от результата программы представлена в табл. 1.

Согласно табл. 1 в группах сравнения выявлены значимые различия по показателям снижения овариального резерва, наличия трубного фактора бесплодия и совпадений более 2 локусов системы HLA в супружеской паре. Результаты сравнительно-

го анализа пациентов по параметрам реализации программы ЭКО и ПЭ представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют о значимой взаимосвязи с исходом программы ЭКО и ПЭ параметров общего числа полученных ооцитов, числа полученных ооцитов М2, числа оплодотворенных ооцитов, общего числа полученных эмбрионов хорошего качества, числа полученных blastocysts, момента переноса эмбрионов в полость матки (продленного культивирования эмбрионов до 5 суток).

Представленный в табл. 1 и 2 сравнительный анализ основных клинических параметров, выявляемых как на этапе прегравидарной подготовки, так и в ходе реализации программы ЭКО и ПЭ, не позволяет составить целостного представления о предикторах наступления и успешного исхода индуцированной беременности. Задача интегративной оценки массива потенциально значимых факторов и формирования прогностического алгоритма выполнена в нашем исследовании с помощью метода бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовался исход программы ЭКО и ПЭ (отсутствие или потеря беременности/срочные роды). Область независимых переменных включала исходные клинические параметры пациентов (табл. 1) и данные протоколов стимуляции суперовуляции, функции фолликулов, оплодотворения ооцитов, культивирования и переноса эмбрионов (табл. 2). Параметры полученного уравнения логистической регрессии (прогностического алгоритма) представлены в табл. 3.

Согласно табл. 3 значимыми положительными предикторами наступления и завершения индуцированной беременности родами живым плодом являются общее число полученных эмбрионов хорошего качества и момент переноса эмбрионов в полость матки (продленное культивирование эмбрионов до 5 суток). Значимыми отрицательными предикторами являются полиморфизм генов системы гемостаза и наличие более 2 локусов системы HLA в супружеской паре.

Процент конкордантности полученного уравнения (процент верных предсказаний) составил 70,1%, коэффициент D Зоммера – 0,472. Результаты оценки калибрационной адекватности прогностического алгоритма согласно тесту Хосмера-Лемешова свидетельствуют об адекватности модели: $\chi^2 = 4,6637$, 9 степеней свободы, $p = 0,8626$.

Результаты оценки дискриминационной адекватности модели представлены на рисунке.

Таблица 2

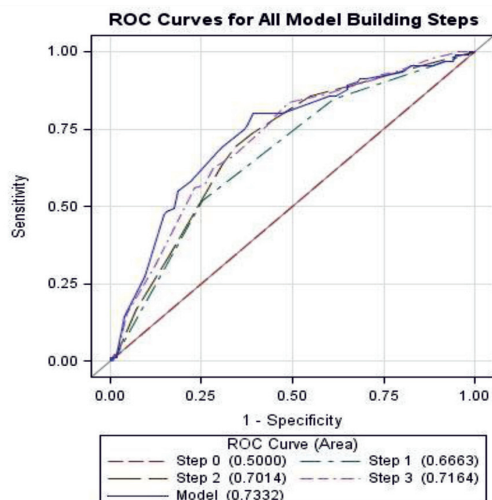
Взаимосвязь параметров реализации ЭКО и ПЭ с исходом программы

Параметры реализации программы ЭКО/ИКСИ и ПЭ		Доля случаев, % (абсолютное число/всего)		Уровень значимости «р» для критерия χ^2
		Отсутствие/ потеря бере- менности	Роды	
Протокол стимуля- ции суперовуляции	длинный с аГРГ	(23/247)	(19/247)	0,356
	короткий с антГРГ	(132/247)	(72/247)	
	минимальная стимуляция	–	(1/247)	
Тип оплодотворения	ЭКО	(86/247)	(51/247)	0,889
	ИКСИ	(70/247)	(40/247)	
Концентрация спермы, подвиж- ность спермато- зоидов на момент оплодотворения	менее 1 млн/мл, подвижность А,В,С	(6/247)	(9/247)	0,107
	1-10 млн/мл, подвижность А,В	(41/247)	(27/247)	
	более 10 млн/мл, подвижность А,В	(109/247)	(55/247)	
Момент переноса эмбрионов в по- лость матки	2-е сутки	(47/247)	(12/247)	0,001
	3-и сутки	(77/247)	(45/247)	
	5-е сутки	(32/247)	(34/247)	
Число перенесен- ных эмбрионов	1	(25/247)	(6/247)	0,035
	2	(120/247)	(82/247)	
	3	(11/247)	(3/247)	
		Медиана (межквартильный размах)		Уровень значимости «р» для критерия Манна-Уитни
Общее число полученных ооцитов		10,0 (6,0–14,0)	7,0 (4,0–12,0)	0,011
Число полученных ооцитов М2		7,0 (5,0–12,0)	6,0 (3,0–10,0)	0,005
Число оплодотворенных ооцитов		5,0 (4,0–8,0)	4,0 (2,0–7,0)	0,003
Число аномалий оплодотворения		1,00 (0,0–2,0)	1,00 (0,0–1,0)	0,814
Общее число полученных эмбрионов		6,00 (4,0–9,0)	5,00 (2,0–8,0)	0,005
Число полученных эмбрионов хорошего качества		2,0 (1,0–2,0)	1,00 (0,0–1,75)	< 0,001
Число полученных бластоцист		0,00 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,005
М-эхо в день введения ХГЧ, мм		10,0 (8,0–12,0)	10,0 (9,0–12,0)	0,5

Таблица 3

Математическая модель прогнозирования завершения индуцированной беременности
родами живым плодом

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	Wald χ^2	p	Стандарт. коэф- фициент урав- нения регрессии
Интерсепт	– 2,0097	0,4942	16,5352	< 0,0001	
Число полученных эмбрионов хорошего качества (А)	0,6335	0,1642	14,8828	0,0001	0,3313
Полиморфизм генов системы гемостаза (В)	– 0,7315	0,3473	4,4366	0,0352	– 0,1754
Совпадение более 2 локусов систе- мы HLA в супружеской паре (С)	– 0,8102	0,3858	4,4093	0,0357	– 0,1814
Момент переноса эмбрионов в полость матки (D)	0,3186	0,1292	6,0834	0,0136	0,1943



ROC-анализ алгоритма прогнозирования завершения индуцированной беременности родами

Значение показателя площади под ROC-кривой – 0,73 – свидетельствует о дискриминационной адекватности полученного прогностического алгоритма. Чувствительность и специфичность в точке отсечения 0,46 составили 57,4% и 77%, соответственно. Таким образом, вероятность (P) рождения живого ребенка в результате программы ЭКО и ПЭ вычисляется согласно следующему алгоритму:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

$$y = -2,0097 + 0,6335 (A) - 0,7315 (B) - 0,8102 (C) + 0,3186 (D)$$

Переменная А представлена абсолютным числом полученных эмбрионов хорошего качества, переменные В и С принимают значения 0 и 1 в случае отсутствия и наличия полиморфизма генов системы гемостаза и совпадения более 2 локусов системы HLA у супругов соответственно. Переменная D принимает значения 1, 2, 3 в случае переноса эмбрионов на 2-е, 3-и, 5-е сутки соответственно.

Заключение

Выявлены значимые положительные и отрицательные предикторы наступле-

ния и завершения индуцированной беременности срочными родами. Полученное уравнение логистической регрессии может использоваться в качестве прогностического алгоритма для формирования и дифференцированного сопровождения пациенток группы риска по прерыванию индуцированной беременности.

Список литературы

1. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год. СПб., 2014. – 36 с.
2. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicenter study / M. Ballester [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 1043–1049.
3. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2352–2540.
4. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 2972–2980.
5. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation / L.L. van Loendersloot [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2011. – № 22. – P. 597–602.

References

1. Rossijskaja Associacija Reprodukcii Cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2012 god. SPb., 2014. 36 p.
2. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicenter study / M. Ballester [et al.] // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27, no. 4. pp. 1043–1049.
3. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26, no. 9. pp. 2352–2540.
4. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28, no. 11. pp. 2972–2980.
5. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation / L.L. van Loendersloot [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. 2011. no. 22. pp. 597–602.

Рецензенты:

Целкович Л.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Линева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

УДК 613.3:[615.214.31:547.875.4]:612.393.2:613.95/96

**ДОЛЖНЫ ПОТРЕБИТЕЛИ КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ НАПИТКОВ ЗНАТЬ
ФАРМАКОКИНЕТИКУ КОФЕИНА?****Зайцева О.Е.***Бакирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: olamz@mail.ru*

Во всем мире в последнее время отмечен рост регулярного употребления молодыми людьми напитков, содержащих кофеин. Кофеин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную зависимость (МКБ-10, DSM-5). Основным источником кофеина для людей являются кофеин-содержащие напитки: кофе и чай у взрослых, Cola-содержащие напитки у детей и подростков. Среди детей, подростков и молодых взрослых людей стремительно увеличивается доля потребителей энергетических напитков и энергетических «выстрелов», нередко содержащих высокие дозы кофеина. Использование кофеина детьми и подростками без наличия медицинских показаний профессиональными врачебными сообществами не рекомендуется и не регулируется в большинстве государств мира. С возрастом потребление кофеина увеличивается. Регулярное потребление высоких доз кофеина (более 450 мг в день), увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических нарушений, остеопороза, спонтанных аборт, перекрестной сенсibilизации к никотину и другим психоактивным веществам. Поскольку в человеческой популяции существует широкий диапазон чувствительности к кофеину, знание потребителями кофеин-содержащих напитков особенностей фармакокинетики кофеина может помочь ограничить или прекратить его регулярное употребление.

Ключевые слова: кофеин, кофеин-содержащие напитки, энергетические напитки, энергетические «выстрелы», фармакокинетика кофеина

**HAVE TO KNOW CONSUMERS OF CAFFEINATED BEVERAGES ABOUT
PHARMACOKINETICS OF CAFFEINE?****Zaytseva O.E.***Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: olamz@mail.ru*

Regular use by young people of caffeinated beverages increased around the world at last time. Caffeine – a psychoactive substance that can cause drug addiction (ICD-10, DSM-5). The main source of caffeine for people are caffeine-containing drinks: coffee and tea in adults, Cola-containing drinks in children and adolescents. Among children, adolescents and young adults is rapidly increasing share of consumers of energy drinks and energy shots, often containing high doses of caffeine. Caffeine use in children and adolescents, which have no medical indications to its intake, did not recommend by professional communities of doctors, and not regulated in most countries in the world. With age, caffeine consumption increases. Regular consumption of high doses of caffeine (more than 450 mg a day) increases the risk of cardiovascular disease, neurological disorders, osteoporosis, spontaneous abortions, cross-sensitization to nicotine and other psychoactive drugs. There is a wide range of sensitivity to caffeine in human population. Knowledge for consumers of caffeinated beverages about the pharmacokinetics of caffeine can help to reduce or cancel its regular intake.

Keywords: caffeine, caffeinated beverages, energy drinks, energy shots, the pharmacokinetics of caffeine

Во всем мире в последнее время отмечен рост регулярного употребления молодыми людьми напитков, содержащих кофеин [22, 33, 44]. С 1977 г. на 70 % увеличилось количество потребителей кофеина детского и подросткового возраста [44]. По данным National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES (2007–2010), в США более 50 % детей от 2 до 5 лет, около 75 % детей старше 5 лет и более 90 % взрослых потребляют кофеин [2, 31, 35]. С возрастом потребление кофеина растет у людей от 2 до 54 лет (в возрасте 2–11 лет – 25 мг в день, в возрасте 12–17 лет – 50 мг в день, взрослые – более 200 мг в день) [18, 44]. Кофеин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную зависимость (МКБ-10, DSM-5) [1, 11, 31]. Многие из регулярных потребителей кофеин-содержащих напитков не в состоянии уменьшить их прием, несмотря на повторяющиеся проблемы со здоровьем, сопровождающие ис-

пользование кофеина [31]. Считается, что регулярное употребление высоких доз кофеина (более 450 мг в день), увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических нарушений, остеопороза, спонтанных аборт, перекрестной сенсibilизации к никотину и другим психоактивным веществам [9, 31, 42, 44]. Использование кофеина детьми и подростками без наличия медицинских показаний профессиональными врачебными сообществами, в частности, Американской академией педиатрии – American Academy of Pediatrics (AAP) не рекомендуется и не регулируется в большинстве государств мира [16]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration – FDA) считает, что употребление 400 мг кофеина в день здоровыми взрослыми, как правило, не связано с опасными, отрицательными эффектами кофеина, но для детей безопас-

ный уровень потребления кофеина не установлен [16]. В проекте Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority – EFSA) отмечено, что в Европе разовые дозы кофеина до 200 мг и дневные дозы до 400 мг для взрослых людей (18–65 лет), для беременных женщин – дозы до 200 мг в день, для детей (3–10 лет) и подростков (10–18 лет) – дневные дозы 3 мг на кг массы тела в день не вызывают проблем безопасности [13]. По данным недавнего систематического обзора рандомизированных контролируемых испытаний, обсервационных исследований и руководящих принципов групп экспертов, определено, что дети и подростки должны ограничивать ежедневное потребление кофеина до 2,5 мг на кг массы тела в день [41].

Кофеин – алкалоид пуринового ряда, 1,3,7-триметилксантин, относящийся одновременно к двум фармакологическим группам: «Психостимуляторы» и «Аналептики», – содержится во многих пищевых продуктах и напитках: кофе, чае, какао-содержащих продуктах (какао, темный и молочный шоколад, шоколадные молоко, йогурт, торты, конфеты и др.), матэ, содовой воде (7-Up, Fanta, Tonic Water, Cola-содержащие напитки: Coca-Cola, Pepsi Cola, Afri Cola, Coke Zero и др.), энергетических (Red Bull, Adrenaline Rush и др.), некоторых алкогольных напитках, диетических добавках, замороженных десертах, чипсах, жевательных резинках и др. [1, 16, 46]. Как лекарство, кофеин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации (РФ) [1]. В инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата кофеин-бензоата натрия (международное непатентованное наименование – кофеин) перечислены следующие показания: снижение умственной и физической работоспособности, сонливость, головная боль сосудистого генеза (в том числе мигрень), умеренная артериальная гипотензия, угнетение дыхания (в том числе при легких отравлениях наркотическими анальгетиками и снотворными лекарственными средствами, оксидом углерода, при асфиксии новорожденных), восстановление легочной вентиляции после использования общей анестезии, цилиохориоидальная отслойка у взрослых. К противопоказаниям по медицинскому применению кофеин-бензоата натрия относятся: гиперчувствительность (в том числе к другим ксантинам), тревожные расстройства (агорафобия, панические расстройства), органические заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе острый инфаркт миокарда, атеросклероз),

пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, артериальная гипертензия, нарушения сна, детский возраст до 12 лет (при терапии утомляемости, сонливости), детский возраст до 18 лет (для субконъюнктивального введения); с осторожностью: глаукома, повышенная возбудимость, пожилой возраст, эпилепсия и склонность к судорожным припадкам, беременность и период лактации. В Государственном реестре лекарственных средств РФ имеется 127 записей лекарственных препаратов (в основном комбинированных), содержащих кофеин, для лечения острых респираторных заболеваний, гриппа, кашля, мигрени, судорог, рвоты, для улучшения мозгового и периферического кровообращения [1]. Кофеина цитрат, который используется для лечения апноэ/брадикардии у недоношенных детей, в РФ не зарегистрирован [25]. В косметологии кофеин нашел широкое применение в качестве активного компонента для лечения целлюлита, проведения мезотерапии, в средствах для макияжа, для стимуляции кровообращения кожи и роста волос (шампуни, кремы, биологически активные добавки) [1]. Кроме того, кофеин используется в спортивной медицине для снижения веса и в качестве допинга [44]. 74% спортсменов элитного уровня сообщают о приеме кофеина до начала соревнований [15, 43]. В период соревнований Международный олимпийский комитет ограничивает использование спортсменами кофеина, фиксируя его предельно допустимый уровень в моче – 12 мкг/мл [8, 44].

Основными источниками кофеина, используемого в немедицинских целях, являются кофеин-содержащие напитки: для взрослых – кофе или чай, для детей и подростков – Cola-содержащие напитки [2, 18]. Потребители Cola-содержащих напитков (97% школьников и 93–98% студентов) часто имеют сложившиеся отношения с дисфункцией сна, ожирением и кариесом зубов [22, 33, 44]. В последнее время в молодежной среде стремительно набирают популярность энергетические напитки («энергетики», «энергодринки», «энерготоники») и «энергетические выстрелы» («заряды энергии») [1, 2, 11, 39]. Под определением «энергетический напиток» обычно подразумевается безалкогольный напиток, содержащий, как правило, в качестве основного ингредиента кофеин, а также таурин, D-глюкуроно-γ-лактон, витамины и предлагаемый потребителю как «стимулятор для повышения физической работоспособности и увеличения энергии» [9]. Энергетические напитки могут быть средне- или сильногазированные, алкогольные

и безалкогольные, с сахаром и без [44]. Специализированным видом энергетического напитка являются энергетические «выстрелы» (energy shots). Энергетические напитки обычно продаются объемом от 10,2 мл до 720 мл (большинство в банках и бутылках по 240 или 480 мл), содержат от 0 до 14,5 мг кофеина/мл напитка, а энергетические «выстрелы» отличаются меньшим объемом от 4,2 мл до 249 мл, чаще в небольших флакончиках по 60 мл, в которых содержится от 0 до 23,8 мг кофеина/мл напитка [12]. Для сравнения, кофе содержит от 0,025 до 3,9 мг кофеина/мл напитка, содовая вода (включая Cola-содержащие напитки) от 0 до 0,63 мг кофеина/мл напитка, чай – от 0,017 до 0,625 мг кофеина/мл напитка [12, 28, 33, 39]. По функциональным составляющим энергетические «выстрелы» могут не отличаться от энергетических напитков, но они рассматриваются как концентрированные формы энергетических напитков, часто меньшей калорийности, которые могут быть выпиты одним глотком, что несет риски для здоровья ввиду быстрого (в отличие от медленного приема горячего кофе или чая) одномоментного приема большой дозы, в первую очередь, кофеина [9]. Целевой демографической группой «энергетиков» являются подростки, молодые люди от 18 до 34 лет, чаще мужского пола, ориентированные на экстремальные виды спорта, такие как альпинизм, парасейлинг, бейсджампинг и др. [24]. В настоящее время энергетические напитки употребляют 30–53 % взрослых людей [6, 9, 22, 32, 47]. В США с 1999 г. по 2010 г. отмечена значительная тенденция к увеличению потребления населением кофеин-содержащих энергетических напитков и кофе при снижении употребления содовой воды [2]. Несмотря на то что энергетические напитки не рекомендуется использовать детям до 18 лет, в разных странах мира их уже употребляют 2–40 % детей младше 10 лет, 41–82 % детей в возрасте от 10 до 18 лет [2, 9, 11, 22, 28, 39, 40]. По данным US National Poison Data System (NPDS) с 2010 по 2011 годы, из 1480 случаев отравлений безалкогольными энергетическими напитками: 50,7 % приходились на детей младше 6 лет; в 76,7 % – отравления были непреднамеренными; в 15,2 % – у пострадавших имелись неблагоприятные эффекты, связанные с токсичностью этих напитков, включая судороги, аритмии и тахипноэ [42].

Результаты эпидемиологических исследований, полученных преимущественно у здоровых взрослых людей, свидетель-

ствуют о широком диапазоне чувствительности к кофеину в популяции, которая может быть связана с полиморфизмом генов, участвующих в фармакодинамике и фармакокинетики кофеина [44]. Кофеин и особенно его водорастворимые соли после приема внутрь быстро и практически полностью (99 %) всасываются из желудочно-кишечного тракта (преимущественно в кишечнике). Темпы абсорбции кофеина возрастают с увеличением его дозы, и нет значимого эффекта первого прохождения [10]. На абсорбцию кофеина не влияют ни гендерные отличия, ни генетические особенности, ни болезни печени, ни прием пищи, лекарств, включая алкоголь [17]. После введения однократной пероральной дозы кофеина (4 мг/кг) максимальная концентрация ($C_{\max}$) кофеина определяется в плазме крови через 15–45 мин и сохраняется около 2 часов [10, 17]. При употреблении кофеина в дозах от 1 до 2 мг/кг его концентрация у человека в крови достигает значений от 1 до 2 мкг/мл, при употреблении доз от 3 до 5 мг/кг – концентрация кофеина в сыворотке становится 5 мкг/мл [10]. Достижение и удержание $C_{\max}$ кофеина после принятого внутрь и внутривенного введения препарата примерно одинаковы. Считается, что большинство регулярных потребителей кофеина титруют свое потребление таким образом, чтобы поддерживать уровни кофеина в плазме, максимально увеличивающие положительные эффекты (повышение умственной работоспособности, ускорение времени реакции, увеличение двигательной активности, уменьшение утомления и сонливости) и минимизируют негативные, противоположные тем, которые изначально вызывает кофеин (ощущение усталости, сонливости, головная боль, тошнота, редко – рвота и т. д.), то есть связанные с симптомами отмены [44]. Распознавание поведенческих эффектов кофеина (например, повышение когнитивных функций, бдительности, времени реакции) у некоторых субъектов происходит уже в его дозах 10 мг [10]. Являясь липофильным веществом, кофеин быстро распределяется во всех жидкостях и тканях организма, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту и другие гистогематические барьеры, в норме, не накапливаясь в тканях или органах [17]. При употреблении кофеина женщиной в период беременности концентрация кофеина в ее крови и в крови и тканях плода уравниваются [4, 7, 14]. В период лактации у женщины кофеин выделяется с грудным молоком в концентрации приблизительно 75 % от содержания в плазме крови матери, в зависимости от

принятой ею дозы [9]. Объем распределения (Vd) кофеина составляет 0,64 л/кг, связь с белками плазмы крови около 17–36%. 98% кофеина подвергается биотрансформации в печени (деметируется, окисляется) с образованием метаболитов (параксантин, теобромин, теофиллин, 1,3,7-триметилмочевая кислота, 1-метилксантин (1X), 1-метилмочевая кислота (1U), 5-ацетиламино-6-формиламино-3-метилурацил (AFMU), 1,7-диметилмочевая кислота (17U)). Основным метаболитом кофеина в организме человека (70–80%) является параксантин (1,7-диметилксантин или 17X) [4, 36, 45]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кофеина у здоровых взрослых некурящих людей равен в среднем 4–5 ч, у беременных 10–20 ч, у доношенных новорожденных – около 80 ч, у недоношенных – 97,5 ч, у ребенка 7-месячного возраста достигает значений взрослого человека, у детей 6–13 лет – 2,3 ч [45]. По сравнению с кофеином параксантин, теобромин и теофиллин имеют более длительный $T_{1/2}$. Основными метаболитами кофеина в моче являются 17X, 1U, AFMU, 1X и 17U [7]. Кофеин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, в неизменном виде у взрослых около 1–3%, у новорожденных – около 85% [4, 45].

К основным кофеин-метаболизирующим ферментам относятся: изофермент системы цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) и ксантиноксидаза (ХО), активность которых можно определить путем измерения уровней метаболитов кофеина в моче [10, 17]. CYP1A2 отвечает за более чем 95% первичного метаболизма кофеина [45]. Являясь модельным субстратом CYP1A2, кофеин используется в качестве лекарственного зонда для оценки активности этого фермента *in vivo* с использованием реакции 3 N-деметилирования – количественно основного пути окисления у человека [29, 45, 48]. У человека фермент CYP1A2 кодируется геном *CYP1A2* [48]. Ген *CYP1A2* находится в 15 хромосоме, локусе 15q24.1 [26]. Экспрессия и активность CYP1A2 может значительно (в 10–200 раз) отличаться у разных людей, что отражает генетически детерминированные различия в конститутивной и/или индуцибельной экспрессии гена *CYP1A2* [23, 48]. *CYP1A2* конститутивно экспрессируется на высоком уровне в печени и индуцируется в печени, легких, поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и головном мозге [20]. У человека ген *CYP1A2* регулируется геном арил-углеводородного рецептора *AhR* [19, 27, 34, 48]. Повышение базального (конститутивного) уровня фермента CYP1A2 связано с полиморфизмом гена *AhR*, ко-

торый находится в 7 хромосоме, локусе 7p21.1 [3]. С полиморфизмом гена *CYP1A2* связаны некоторые различия в активности фермента CYP1A2, увеличивающие или уменьшающие его индуцибельность [48]. В настоящее время известно более 29 вариантов аллелей *CYP1A2* [14, 48]. *CYP1A2*1A* упоминается как дикий тип и определяет нормальную ферментативную активность. *CYP1A2*1F* связан с повышенной ферментативной индуцибельностью, в то время как *CYP1A2*1C*, *CYP1A2*1K* вызывают снижение индуцибельности фермента CYP [14, 48]. Около 10% населения в целом – это носители гена с повышенной ферментативной активностью, или «быстрые» метаболизаторы кофеина, которые, скорее всего, потребляют более 400 мг кофеина в день, в то время как люди с геном *CYP1A2*, кодирующим нормальную активность, являются «медленными» метаболизаторами кофеина, и которые, как правило, потребляют менее 100 мг кофеина в день [27]. Среди некурящих лиц частота встречаемости «медленных» метаболизаторов кофеина составляет у австралийцев – 5%, у японцев – 14%, у китайцев – 5% [48]. У азиатских и африканских народов обнаружена более низкая активность CYP1A2 по сравнению с кавказцами и европейцами [37, 48]. Например, активность фермента CYP1A2 у шведов в 1,54 раза выше, чем у корейцев [21, 48]. По сравнению с мужчинами, женщины имеют более низкую активность CYP1A2 [21, 38]. Снижение клиренса кофеина отмечено у женщин, использующих оральные контрацептивы, в отличие от женщин, не принимающих оральные контрацептивы [17, 21, 38, 45]. Сниженная активность фермента CYP1A2 в период беременности приводит к тому, что скорость метаболизма кофеина постепенно снижается и остается на низком уровне, вплоть до родов [1, 17].

Под действием различных факторов генетически детерминированная активность CYP1A2 может изменяться, замедляя или ускоряя метаболизм кофеина [4]. Индукция CYP1A2 активности была описана вследствие воздействия табакокурения, диетических факторов (полиароматические углеводороды, образующиеся при жарке мяса на гриле), некоторых лекарственных препаратов (рифампицин, ингибиторы протонной помпы) и др. [17, 21, 37, 45, 48]. Было показано, что ежедневное потребление трех чашек кофе повышает активность CYP1A2, и поэтому у лиц, злоупотребляющих приемом кофе, имеется более высокая активность CYP1A2 по сравнению с теми, кто пьет мало кофе [1, 4]. При заболеваниях печени активность CYP1A2 неодинакова:

при хроническом гепатите отмечено повышение активности CYP1A2, при циррозе – ее снижение [30]. Хинолоновые антибиотики, карбамазепин, изониазид, алкоголь, флувоксамин, сертралин, пароксетин, грейпфрутовый сок, имбирь, овощи семейства крестоцветных относятся к ингибиторам активности CYP1A2, в результате их использования замедляется метаболизм кофеина, удлиняется $T_{1/2}$ кофеина [17, 45, 48].

Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс кофеина, характер его потребления, вероятно, также определяется влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы аденозиновых рецепторов [5].

Знание потребителями кофеин-содержащих напитков особенностей фармакокинетики кофеина, определяющих его безопасные дозовые пределы в разных возрастных группах, может помочь понять межличностные различия в характере потребления, избежать негативных последствий для здоровья, ограничить или прекратить регулярное употребление этих напитков [4, 31, 45].

Список литературы

1. Зайцева О.Е., Фролов А.Л., Байрамгулов Ф.М., Зарудий Ф.С., Рахманова Р.Т., Шигаев Н.И., Максюткова А.Ф., Салихова Г.Ф. Фармакогенетика алкоголя, кофеина, никотина у беременных и перинатальные риски: методические рекомендации МЗ РБ. – Уфа, 2013. – 30 с.
2. Ahluwalia N., Herrick K. Caffeine intake from food and beverage sources and trends among children and adolescents in the United States: review of national quantitative studies from 1999 to 2011. *Adv Nutr*. 2015; 6(1): 102–111.
3. AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_AHR.html (дата обращения 20.03.15).
4. Arnaud M.J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (200): 33–91.
5. Baggott M.J., Childs E., Hart A.B., de Bruin E., Palmer A.A., Wilkinson J.E., de Wit H. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 228(1): 109–18.
6. Bailey R.L., Saldanha L.G., Gahche J.J., Dwyer J.T. Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States. *Nutr Rev*. 2014; 72 Suppl 1: 9–13.
7. Begas E.L., Kouvaras E., Tsakalof A., Papakosta S., Asprodin E.K. In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomed Chromatogr*. 2007; 21(2): 190–200.
8. Brand R., Wolff W., Thieme D. Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014; 9: 36.
9. Breda J.J., Whiting S.H., Encarnação R., Norberg S., Jones R., Reinap M., Jewell J. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health*. 2014; 2: 134.
10. Brent R.L., Christian M.S., Diener R.M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011; 92(2): 152–87.
11. Budney A.J., Emond J.A. Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction*. 2014; 109(11): 1771–2.
12. Caffeine content of drinks. URL: <http://www.caffeineinformer.com/the-caffeine-database> (дата обращения 12.03.15).
13. Caffeine: EFSA consults on draft assessment; URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150115.htm> (дата обращения 18.03.15).
14. CYP1A2 allele nomenclature; URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm> (дата обращения 20.03.15).
15. Del Coso J., Muñoz G., Muñoz-guerra J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36(4): 555–61.
16. FDA to investigate added caffeine; URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm350570.htm> (дата обращения 17.03.15).
17. Ferré S., O'Brien M.C. Alcohol and caffeine: the perfect storm. *J Caffeine Res*. 2011; 1(3): 153–162.
18. Frary C.D., Johnson R.K., Wang M.Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(1): 110–3.
19. Gene: AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA24641?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
20. Gene: CYP1A2 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA27093?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
21. Ghotbi R., Christensen M., Roh H.K., Ingelman-Sundberg M., Aklilu E., Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(6): 537–46.
22. Górnicka M., Pierzynowska J., Kaniewska E., Kossakowska K., Woźniak A. School pupils and university students surveyed for drinking beverages containing caffeine. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014; 65(2): 113–7.
23. Gunes A., Dahl M.L. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 625–637.
24. Heckman M.A., Sherry K., Gonzalez De Mejia E. Energy Drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010; 9(3): 303–317.
25. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. URL: https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/henderson-smartd_11/henderson-smartd_11.html (дата обращения 12.03.15).
26. Human Cytochrome P450s; URL: <http://drnelson.uth-sc.edu/human.p450.table.html> (дата обращения 20.03.15).
27. Josse A.R., Da Costa L.A., Campos H., El-Sohehy. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(3): 665–71.
28. Koletzko B., Bauer C.P., Bung P., Cremer M., Flothkötter M., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Przyrembel H., Rasenack R., Schäfer T., Vetter K., Wahn U., Weissenborn A., Wöckel A. Nutrition in pregnancy – Practice recommendations of the Network «Healthy Start – Young Family Network». *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(25–26): 1366–72.
29. Kot M., Daniel W.A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep*. 2008; 60(6): 789–97.
30. Lelouët H., Bechtel Y.C., Paintaud G., Brientini M.P., Miguet J.P., Bechtel P.R. Caffeine metabolism in a group of 67 patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001; 39(1): 25–32.
31. Meredith S.E., Juliano L.M., Hughes J.R., Griffiths R.R. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda. *J Caffeine Res*. 2013; 3(3): 114–130.

32. Miller K.E. Wired: energy drinks, jock identity, masculine norms, and risk taking. *J Am Coll Health*. 2008; 56(5): 481–9.
33. Mitchell D.C., Knight C.A., Hockenberry J., Teplan-sky R., Hartman T.J. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol*. 2014; 63: 136–42.
34. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., and Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (23): 23847–23850.
35. Norton T.R., Lasev A.B., Sullivan M.K. J. The «buzz» on caffeine: patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of caffeine research*. 2011; 1(1): 35–40.
36. Orrú M., Guitart X., Karcz-Kubicha M., Solinas M., Justinova Z., Barodia S.K., Zanoveli J., Cortes A., Lluís C., Casado V., Moeller F.G., Ferré S. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology*. 2013; 67: 476–84.
37. Perera V., Gross A.S., McLachlan A.J. Influence of environmental and genetic factors on CYP1A2 activity in individuals of South Asian and European ancestry. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(4): 511–9.
38. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., Brøsen K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics*. 2002; 12(6): 473–8.
39. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 99(1–3): 1–10.
40. Rudolph E., Faerbinger A., Koenig J. Caffeine intake from all sources in adolescents and young adults in Austria. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(7): 793–8.
41. Ruxton C.H. The suitability of caffeinated drinks for children: a systematic review of randomised controlled trials, observational studies and expert panel guidelines. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 27(4): 342–57.
42. Seifert S.M., Seifert S.M., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershorin E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipschultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 51(7): 566–74.
43. Seifert J.G., Connor D.A. The influence of commercial energy shots on response time and power output in recreational cyclists. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11(1): 56.
44. Temple J.L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33(6): 793–806.
45. Thorn C.F., Aklillu E., McDonagh E.M., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22(5): 389–95.
46. Wierzejska R. Caffeine-common ingredient in a diet and its influence on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2012; 63(2): 141–7.
47. Wimer D.J., Levant R.F. Energy drink use and its relationship to masculinity, jock identity, and fraternity membership among men. *Am J Mens Health*. 2013; 7(4): 317–28.
48. Zhou S.F., Yang L.P., Zhou Z.W., Liu Y.H., Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2 AAPS J. 2009; 11(3): 481–494.
3. AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_AHR.html (дата обращения 20.03.15).
4. Arnaud M.J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (200): 33–91.
5. Baggott M.J., Childs E., Hart A.B., de Bruin E., Palmer A.A., Wilkinson J.E., de Wit H. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 228(1): 109–18.
6. Bailey R.L., Saldanha L.G., Gahche J.J., Dwyer J.T. Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States. *Nutr Rev*. 2014; 72 Suppl 1: 9–13.
7. Begas E.L., Kouvaras E., Tsakalof A., Papakosta S., Asprodis E.K. In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomed Chromatogr*. 2007; 21(2): 190–200.
8. Brand R., Wolff W., Thieme D. Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014; 9: 36.
9. Breda J.J., Whiting S.H., Encarnação R., Norberg S., Jones R., Reinap M., Jewell J. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health*. 2014; 2: 134.
10. Brent R.L., Christian M.S., Diener R.M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011; 92(2): 152–87.
11. Budney A.J., Emond J.A. Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction*. 2014; 109(11): 1771–2.
12. Caffeine content of drinks. URL: <http://www.caffeineinform.com/the-caffeine-database> (дата обращения 12.03.15).
13. Caffeine: EFSA consults on draft assessment; URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150115.htm> (дата обращения 18.03.15).
14. CYP1A2 allele nomenclature; URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm> (дата обращения 20.03.15).
15. Del Coso J., Muñoz G., Muñoz-guerra J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36(4): 555–61.
16. FDA to investigate added caffeine; URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm350570.htm> (дата обращения 17.03.15).
17. Ferré S., O'Brien M.C. Alcohol and caffeine: the perfect storm. *J Caffeine Res*. 2011; 1(3): 153–162.
18. Frary C.D., Johnson R.K., Wang M.Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(1): 110–3.
19. Gene: AHR aryl hydrocarbon receptor. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA24641?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
20. Gene: CYP1A2 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA27093?tabType=tabVip> (дата обращения 20.03.15).
21. Ghotbi R., Christensen M., Roh H.K., Ingelman-Sundberg M., Aklillu E., Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(6): 537–46.
22. Górnicka M., Pierzynowska J., Kaniewska E., Kossakowska K., Woźniak A. School pupils and university students surveyed for drinking beverages containing caffeine. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014; 65(2): 113–7.
23. Gunes A., Dahl M.L. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 625–637.
24. Heckman M.A., Sherry K., Gonzalez De Mejia E. Energy Drinks: an assessment of their market size, consumer de-

References

1. Zajceva O.E., Frolov A.L., Bajramgulov F.M., Zarudij F.S., Rahmanova R.T., Shigaev N.I., Maksjutova A.F., Salihova G.F. Farmakogenetika alkoholja, kofeina, nikotina u beremennyh i perinatal'nye riski: metodicheskie rekomendacii MZ RB. Ufa, 2013. 30 p.
2. Ahluwalia N., Herrick K. Caffeine intake from food and beverage sources and trends among children and adolescents in the United States: review of national quantitative studies from 1999 to 2011. *Adv Nutr*. 2015; 6(1): 102–11.

mographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010; 9(3): 303–317.

25. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. URL: https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/henderson-smartd_11/henderson-smartd_11.html (дата обращения 12.03.15).

26. Human Cytochrome P450s; URL: <http://drnelson.uth-sc.edu/human.p450.table.html> (дата обращения 20.03.15).

27. Josse A.R., Da Costa L.A., Campos H., El-Sohemy. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(3): 665–71.

28. Koletzko B., Bauer C.P., Bung P., Cremer M., Flothkötter M., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Przyrembel H., Rasenack R., Schäfer T., Vetter K., Wahn U., Weißenborn A., Wöckel A. Nutrition in pregnancy – Practice recommendations of the Network «Healthy Start – Young Family Network». *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(25–26): 1366–72.

29. Kot M., Daniel W.A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(6): 789–97.

30. Lelouët H., Bechtel Y.C., Paintaud G., Brientini M.P., Miguet J.P., Bechtel P.R. Caffeine metabolism in a group of 67 patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001; 39(1): 25–32.

31. Meredith S.E., Juliano L.M., Hughes J.R., Griffiths R.R. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda. *J Caffeine Res.* 2013; 3(3): 114–130.

32. Miller K.E. Wired: energy drinks, jock identity, masculine norms, and risk taking. *J Am Coll Health.* 2008; 56(5): 481–9.

33. Mitchell D.C., Knight C.A., Hockenberry J., Teplan-sky R., Hartman T.J. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol.* 2014; 63: 136–42.

34. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., and Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (23): 23847–23850.

35. Norton T.R., Lasev A.B., Sullivan M.K. J. The «buzz» on caffeine: patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of caffeine research.* 2011; 1(1): 35–40.

36. Orrù M., Guitart X., Karcz-Kubicha M., Solinas M., Justinova Z., Barodia S.K., Zanolini J., Cortes A., Lluís C., Casado V., Moeller F.G., Ferré S. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology.* 2013; 67: 476–84.

37. Perera V., Gross A.S., McLachlan A.J. Influence of environmental and genetic factors on CYP1A2 activity in individuals of South Asian and European ancestry. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4): 511–9.

38. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik K.O., Brøsen K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics.* 2002; 12(6): 473–8.

39. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 99(1–3): 1–10.

40. Rudolph E., Faerbinger A., Koenig J. Caffeine intake from all sources in adolescents and young adults in Austria. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(7): 793–8.

41. Ruxton C.H. The suitability of caffeinated drinks for children: a systematic review of randomised controlled trials, observational studies and expert panel guidelines. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27(4): 342–57.

42. Seifert S.M., Seifert S.M., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershorin E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipshultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(7): 566–74.

43. Seifert J.G., Connor D.A. The influence of commercial energy shots on response time and power output in recreational cyclists. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014; 11(1): 56.

44. Temple J.L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(6): 793–806.

45. Thorn C.F., Aklillu E., McDonagh E.M., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(5): 389–95.

46. Wierzejska R. Caffeine-common ingredient in a diet and its influence on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012; 63(2): 141–7.

47. Wimer D.J., Levant R.F. Energy drink use and its relationship to masculinity, jock identity, and fraternity membership among men. *Am J Mens Health.* 2013; 7(4): 317–28.

48. Zhou S.F., Yang L.P., Zhou Z.W., Liu Y.H., Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2 AAPS J. 2009; 11(3): 481–494.

Рецензенты:

Муфазалова Н.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Никитина И.Л., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

УДК 612.017.1:616.31-006.6-078.33

ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ЯЗЫКА С ОТСУТСТВИЕМ И НАЛИЧИЕМ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВОВ

Златник Е.Ю., Светицкий П.В., Новикова И.А., Нистратов Г.П., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Ульянова Е.П., Закора Г.И., Селютина О.Н.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Проведено сравнительное исследование показателей локального иммунитета в тканях опухоли и перитуморальной области 69 больных раком языка и слизистой дна полости рта без рецидивов и метастазов, с регионарными метастазами и с рецидивами с помощью ИФА и иммуногистохимических методов. Показан высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8) в ткани опухоли, превышающий их содержание в перитуморальной зоне. Выявлено преобладание CD3+CD8+ клеток среди изученных Т-лимфоцитарных субпопуляций, а также их максимальное количество в опухолях больных без метастазов и минимальное – у больных с регионарными метастазами. Присутствие CD68+ макрофагов было наиболее выраженным на границе опухоли и перитуморальной зоны у больных без метастазов. Итак, установлен ряд особенностей локального иммунитета у больных первичным, рецидивирующим и метастазирующим раком слизистой полости рта.

Ключевые слова: рак слизистой полости рта, локальный иммунитет, лимфоциты, цитокины

FACTORS OF LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSA AND TONGUE CARCINOMA WITH ABSENCE AND PRESENCE OF REGIONAL METASTASES AND RECURRENCES

Zlatnik E.Y., Svetickiy P.V., Novikova I.A., Nistratov G.P., Aedinova I.V., Volkova V.L., Bauzhadze M.V., Uljanova E.P., Zakora G.I., Seliutina O.N.

Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Comparative study of local immunity in tissues of tumor and paratumoral area of 69 patients with primary carcinoma of oral cavity mucosa, relapse and metastatic tumor was carried out by means of ELISA and IHC methods. Higher levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8) were found in tumor tissue than in paratumoral area. Prevalence of CD3+CD8+ T-lymphocytes over CD3+CD4+ was observed. CD3+CD8+ cells' amount was higher in non-metastatic tumors than in metastatic ones. Presence of CD68+ macrophages was maximal on the border between tumor and paratumoral area in patients without metastases. Thus some peculiarities of local immunity associated with metastases and relapse in patients with carcinoma of oral cavity mucosa were demonstrated.

Keywords: carcinoma of oral cavity mucosa, local immunity, lymphocytes, cytokines

Биологическое поведение злокачественной опухоли, которое характеризует скорость ее роста, способность к инвазии и распространению, а, в конечном итоге, и прогноз заболевания, зависит от многих причин, связанных как с ее особенностями, так и с эффективностью или неэффективностью системных защитных механизмов, среди которых важное место занимают иммунные. По-видимому, свойства опухоли и реакции иммунной системы организма на нее тесно взаимосвязаны. С учетом значения иммунокомпетентных клеток в процессах апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза (в частности, через продукцию цитокинов), их роль в микроокружении опухоли представляется существенной, однако, не полностью проясненной. Иммунная защита организма от опухоли осуществляется не только на системном, но и на локальном уровне. Участие в ней различных клеточных факторов, главным образом, Т- и НК-

клеток, а также их растворимых продуктов, в настоящее время не подлежит сомнению [4, 6, 7]. Однако, хотя присутствие иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов в микроокружении опухоли давно описано, их роль в очаге расценивается двояко, т.е. они рассматриваются как факторы, не только способствующие ее регрессии, но и могущие стимулировать ее рост, тем более, при распространенных стадиях [1, 8, 9].

Оценка факторов локального иммунитета у онкологических больных, в частности, при раке слизистой полости рта и языка, представляет собой важную проблему, могущую иметь теоретические и прикладные аспекты.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку факторов клеточного и гуморального иммунитета в тканевых образцах опухоли и ее перитуморальной зоны у больных раком слизистой

полости рта и языка без метастазов, с регионарными метастазами и с рецидивами.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 69 больных раком слизистой полости рта и языка (55 мужчин, 14 женщин; возраст 40–77 лет), которые были разделены на 3 группы по 23 человека: 1-я группа больных без регионарных метастазов и рецидивов, 2-я – с наличием метастазов, 3-я – с рецидивами. Больные проходили лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2006–2014 гг. Распространенность процесса у больных первых двух групп составила: со II стадией (T2N0M0) было 10 человек, с III – 25 (T2N1M0 – 4, T3N0M0 – 13, T3N1M0 – 8), с IV – 11 (T3N2M0 – 2, T4N0M0 – 5, T4N1M0 – 4). У 57 (82,6%) больных опухолевым процессом был поражен язык, у 12 (17,4%) – слизистая дна полости рта. На языке опухоль располагалась чаще на боковой поверхности (52,2%). У всех больных был плоскоклеточный рак, с высокой степенью дифференцировки (G1) у 18 больных, средней (G2) – у 34 и низкой (G3) – у 17.

В тканевых гомогенатах образцов опухоли и перитуморальной зоны (неизмененная ткань на расстоянии 1–3 см от опухоли) проводили определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α) методом ИФА с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Новосибирск); результаты выражали в пг/мл; удельное содержание цитокинов вычисляли путем пересчета полученных данных на 1 г белка. В срезах тканей оценивали содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов методом ИГХ с антителами к CD4, и CD8, CD68 фирмы DAKO.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная характеристика удельных уровней цитокинов в тканях опухоли и перитуморальной зоны (ПЗ) представлена в таблице. Вариабельность значений оказалась существенной; несмотря на это, удалось установить ряд статистически достоверных различий содержания провоспалительных цитокинов.

Как видно из таблицы, в опухолевой ткани по сравнению с ПЗ отмечено статистически значимо более высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 в группе больных без регионарных метастазов; у больных с регионарными метастазами наблюдались сходные различия. При рецидивах подобная разница отмечена только по уровню IL-6, но она оказалась статистически недостоверной вследствие высокой индивидуальной вариабельности показателей. Тканевые уровни интерферонов, IL-2 и IL-10 в опухоли и в ПЗ были невысоки и не имели статистически достоверных различий.

Сопоставление исследованных показателей в ткани опухоли выявило отсутствие статистически значимых различий между данными больных различных групп. В ткани ПЗ сравниваемых групп обнаружены некоторые отличия, например, у больных 3-й группы по сравнению с больными 1-й группы отмечено более высокое содержание TNF-α ($2,32 \pm 0,357$ против $1,47 \pm 0,24$ пг/мл/г белка) и IL-1β ($26,5 \pm 10,7$ против $4,7 \pm 0,71$ пг/мл/г белка); для обоих показателей различия статистически достоверны ($P < 0,05$).

Таким образом, показан ряд статистически значимых различий тканевого уровня цитокинов между тканью опухоли и перитуморальной области с преобладанием содержания провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 в опухолевой ткани. При рецидивах в тканевых образцах ПЗ и опухоли утрачиваются различия по IL-1β, IL-6 и IL-8, выраженные в двух других группах, что говорит о приближении иммунологических характеристик визуально немалигнизированной ткани к опухолевой и может косвенно свидетельствовать об утрате ею свойств, ограничивающих пролиферативный потенциал опухоли.

Удельное содержание цитокинов в тканях опухоли и ПЗ больных различных групп (пг/мл/г белка)

Цитокины	Группы больных, образцы тканей					
	1-я		2-я		3-я	
	Опухоль	ПЗ	Опухоль	ПЗ	Опухоль	ПЗ
TNF-α	$2,32 \pm 1,16$	$1,47 \pm 0,24$	$2,83 \pm 0,91$	$3,1 \pm 0,96$	$2,82 \pm 0,78$	$2,32 \pm 0,357$
IL-8	$16,3 \pm 3,5^*$	$5,5 \pm 2,33$	$26,7 \pm 7,2^*$	$7,3 \pm 2,78$	$17,0 \pm 7,4$	$12,7 \pm 7,2$
IL-6	$7,1 \pm 3,2^*$	$0,71 \pm 0,158$	$5,95 \pm 2,03^*$	$1,23 \pm 0,49$	$13,3 \pm 7,3$	$1,4 \pm 0,56$
IL-10	$2,5 \pm 0,33$	$2,42 \pm 0,33$	$2,92 \pm 1,1$	$3,64 \pm 1,69$	$1,23 \pm 0,4$	$1,84 \pm 0,5$
IL-1β	$14,4 \pm 3,8^*$	$4,7 \pm 0,71$	$19,0 \pm 4,2^*$	$6,7 \pm 2,1$	$17,5 \pm 8,2$	$26,5 \pm 10,7$
IL-1RA	492 ± 83	$397 \pm 33,4$	–	–	–	–
IFN-α	$0,576 \pm 0,1$	$0,548 \pm 0,09$	$0,442 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,08$	–	–
IFN-γ	$1,3 \pm 0,2$	$1,576 \pm 0,19$	$1,26 \pm 0,17$	$2,35 \pm 0,76$	–	–
IL-2	$0,533 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,06$	$0,884 \pm 0,24$	$1,19 \pm 0,56$	–	–

Примечание. * – статистически достоверные отличия от показателей ПЗ ($P < 0,05$).

Вероятно, избыток провоспалительных цитокинов, у которых описаны ростостимулирующие свойства [1], наблюдается за счет их продукции опухолевыми клетками, а также присутствующими в очаге активированными макрофагами, что способствует росту и распространению опухоли.

При морфологическом исследовании в строме и паренхиме опухолевой ткани выявлено наличие лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации различной степени выраженности: от незначительной (одиночно рассеянные лимфоциты и мелкие лимфоцитарные инфильтраты) до более выраженной преимущественно расположенной на границе опухоли с ПЗ.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклональных антител к Т-лимфоцитарным субпопуляциям: Т-хелперам (CD4) и Т-цитотоксическим (CD8) лимфоцитам, а также макрофагам (CD68) позволило оценить состав иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль.

Результаты ИГХ-исследования выявили ряд общих черт для опухолей сравниваемых групп. Так, во всех группах отмечено преобладание в лимфоцитарно-макрофагальном инфильтрате CD8⁺ лимфоцитов над CD4⁺

клетками, а также выраженная инфильтрация CD68⁺ макрофагами, тогда как инфильтрация CD4⁺ клетками была представлена в виде одиночных лимфоцитов, разрозненно расположенных как в строме, так и в зонах сплошного опухолевого роста (рис. 1).

Были обнаружены и некоторые различия между сравниваемыми группами. Так, в 1-й группе выявлена наиболее выраженная инфильтрация CD8⁺ лимфоцитами (рис. 2), как в строме опухоли, так и в паренхиме. Инфильтрация CD68⁺ макрофагами была также ярко выражена, составляя в паренхиме опухоли до 20%, в инфильтратах на границе опухоль – ПЗ от 20 до 40% инфильтрата (рис. 3).

В группах с метастазами и рецидивами отмечено более низкое содержание CD8⁺ лимфоцитов как в строме, так и в паренхиме опухоли, в сравнении с 1-й группой больных (рис. 2). В отдельных образцах ткани из 2-й группы выявлены только единичные CD8⁺ лимфоциты в паренхиме опухоли и более выраженная инфильтрация ими на границе опухоль – ПЗ. В образцах ткани больных 3-й группы на отдельных участках в зонах сплошного опухолевого роста отмечено формирование из CD8⁺ лимфоцитов скоплений по типу лимфоидных фолликулов.

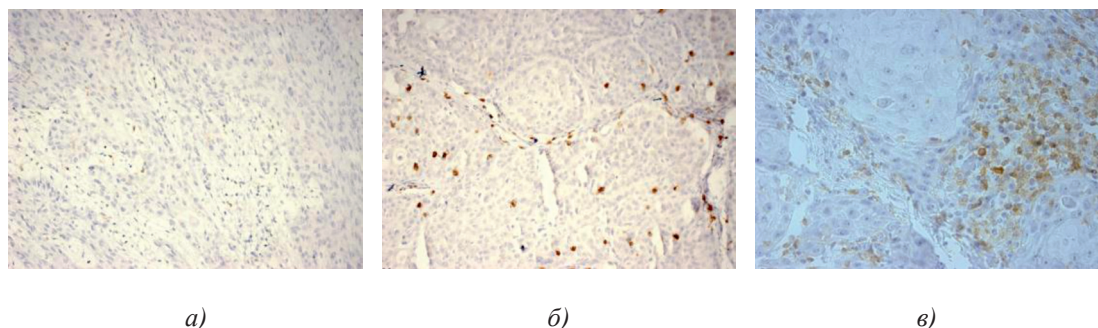


Рис. 1. Инфильтрация единичными CD4⁺ лимфоцитами опухолевой ткани:
а) 1-я группа; б) 2-я группа; в) 3-я группа. Ув. x 200

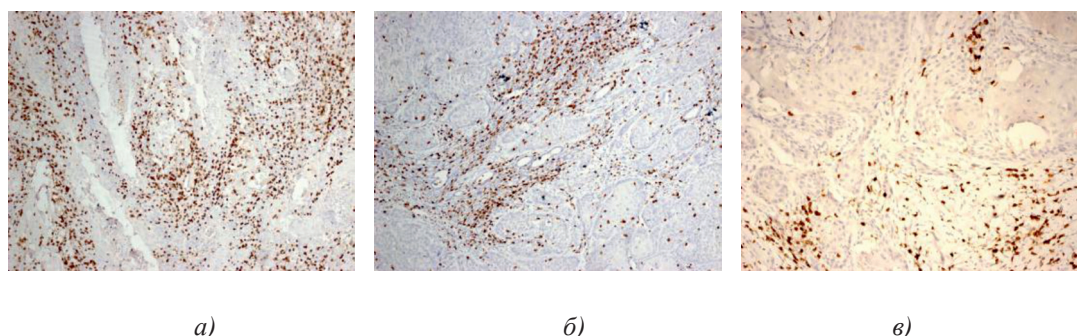


Рис. 2. Инфильтрация CD8⁺ лимфоцитами опухолевой ткани:
а) 1-я группа; б) 2-я группа; в) 3-я группа. Ув. x 100

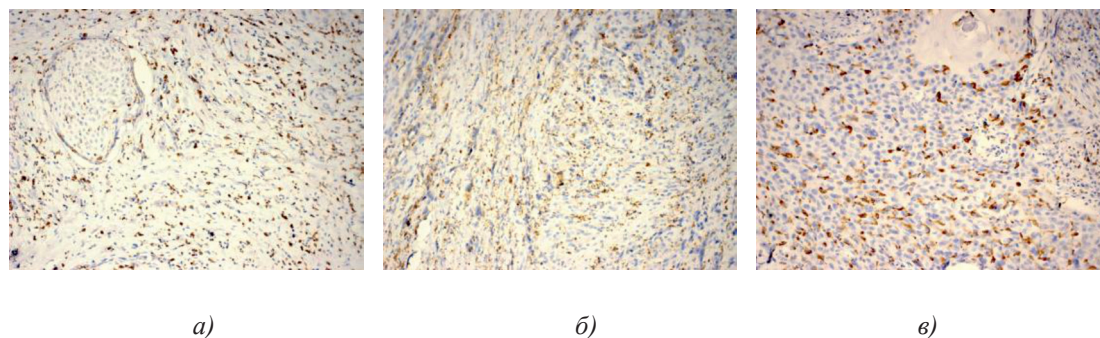


Рис. 3. Инфильтрация CD68+ макрофагами опухолевой ткани:
а) 1-я группа; б) 2-я группа; в) 3-я группа. Ув. х 200

Инфильтрация опухоли CD68+ макрофагами опухоли без метастазов также была выше, чем при их наличии. Так, на долю CD68+ макрофагов в лимфоцитарно-макрофагальном инфильтрате больных 1-й группы в паренхиме приходилось от 10 до 20%, на границе опухоли – ПЗ от 20 до 40%. В образцах ткани больных 2-й группы выявлено снижение доли CD68+ макрофагов до 10% как в строме опухоли, так и в ее паренхиме. Напротив, в группе с рецидивами отмечена обильная диффузная инфильтрация макрофагами и в строме и в паренхиме, составляющая до 40% инфильтрата (рис. 3, в).

Итак, инфильтрация опухолей и перитуморальных зон иммунокомпетентными клетками формируется, главным образом, за счет макрофагов и предшественников цитотоксических Т-лимфоцитов, содержание которых преобладает в группе больных, не имеющих метастазов, над метастатической и рецидивной. Скопление CD8+ и CD68+ клеток отмечено на границе опухоли и перитуморальной зоны. Сопоставляя данные, полученные по уровням провоспалительных цитокинов и по содержанию макрофагов в исследованных образцах, мы предполагаем, что, по-видимому, основной вклад в формирование высокого тканевого содержания цитокинов вносит продукция их опухолевыми клетками (несмотря на сопутствующее воспаление во многих случаях, связанное с активацией макрофагального звена). В опухолях метастатической группы присутствует меньшее количество макрофагов по сравнению с группой без метастазов, однако, высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 отмечены в образцах обеих групп; такое несоответствие можно объяснить преимущественной продукцией этих цитокинов опухолевыми клетками.

Вклад CD8+ лимфоцитов в продукцию исследованных нами лимфокинов, вероятно, невелик, поскольку их основными про-

дуктантами среди лимфоцитов считаются активированные CD4+ клетки, присутствие которых в тканевых образцах оказалось незначительным.

По данным литературы, оценка роли лимфоцитарной инфильтрации опухоли представляется неоднозначной, по-видимому, в связи с антигенной неоднородностью опухоли. Наличие или отсутствие экспрессии опухолевыми клетками различных антигенов, в частности, HLA I и II класса некоторые авторы связывают с различной степенью вовлеченности иммунокомпетентных клеток в противоопухолевый ответ [3]. В этих работах прослеживается (на примере рака молочной железы) положительная корреляция между Т-клеточной инфильтрацией опухоли (включая CD4+ и CD8+ лимфоциты) и положительным клиническим прогнозом, однако, судя по данным авторов, это относится к HLA-DR II позитивным опухолям [3]. В других исследованиях подчеркивается однозначно позитивная прогностическая роль инфильтрации CD8+ Т-клетками как предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов – эффекторов адаптивного иммунитета [5]. Преобладание CD8+ над CD4+ клетками, по-видимому, является общим свойством тканей, в отличие от крови, что подтверждено на примере рака слизистой полости рта и языка. Высокие уровни провоспалительных цитокинов, как показано в данной работе, отличают опухолевую ткань рака слизистой полости рта и языка от немалигнизированной, и могут быть неблагоприятным фактором ее развития и распространения, как было ранее продемонстрировано нами на примере опухолей других локализаций [2, 10].

Итак, установлен ряд особенностей локального иммунитета у больных первичным, рецидивирующим и метастазирующим раком слизистой полости рта и языка.

Выводы

1. Формирующийся высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) в ткани опухоли слизистой полости рта и языка, могущий вносить вклад в прогрессию и диссеминацию опухоли, является вероятным следствием их продукции опухолевыми клетками; уровни этих цитокинов в ткани опухоли превышают их содержание в перитуморальной зоне.

2. Различия между перитуморальными зонами первичной и рецидивной опухолей по содержанию TNF- α и IL-1 β свидетельствуют о приближении их цитокиновых характеристик к опухолевой ткани при рецидиве.

3. Преобладающей Т-лимфоцитарной субпопуляцией в опухоли являются CD3+CD8+ клетки, найденные в наиболее высоком количестве в опухолях больных без наличия метастазов и в минимальном — у больных с регионарными метастазами.

4. Присутствие макрофагов CD68+ является наиболее выраженным на границе опухоли и перитуморальной зоны у больных без наличия метастазов.

Список литературы

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. — Киев, Наукова Думка, 2005. — 790 с.
2. Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Загора Г.И., Геворкян Ю.А., Аверкин М.А. Локальный уровень цитокинов при раке толстой кишки // Известия ВУЗов Северо-Кавказский регион. Естеств. науки. Клини. онкология, акушерство, гинекология и педиатрия. Спецвыпуск. — 2011. — С. 48–51.
3. Летагин В.П., Тулицын Н.Н., Артамонова Е.В. Варианты иммунофенотипа рака молочной железы и их клиническое значение для прогноза // VII российская онкологическая конференция: — М., 2003. — С. 50–53.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 222 с.
5. Шамилов Ф.А. Субпопуляции интрамуральных лимфоцитов при раке молочной железы // Онкология. — 2012. — № 2. — С. 60–65.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., Медицина 1999. — 456 с.

7. Balkwill F. Cancer and the chemokine network // Nat. Res. Cancer. — 2004; 4 (7): 540–550.

8. Fidler I.J. The organ microenvironment and cancer metastasis // Differentiation. — 2002; 70 (9–10): 498–505.

9. Lewis C.E., Pollard W.J. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments // Cancer res. — 2006; 66(2): 605–612.

10. Zlatnik E., Nerodo G., Mordan A., Mkrtchyan E. Factors of local immunity in patients with ovarian cancer // Europ. J. of Cancer. v. 49, suppl. 2, September 2013. P. 733. Abstr. 3069.

References

1. Berezhnaya N.M., Chehun V.F. *Immunologiya zlokachestvennogo rosta*. Kiev, Naukova Dumka, 2005. p. 790.
2. Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Yu., Nikipelova E.A., Zakora G.I., Gevorkyan Yu.A., Averkina M.A. *Localnyy uroven tsitokinov pri rake tolstoy kishki // Izvestiya VUZov Severo-Kavkazskiy region. Estestv. nauki. Klin. onkologiya, akusherstvo, ginekologiya i pediatriya. Spetsvyypusk*. 2011. pp. 48–51.
3. Letyagin V.P., Tupitsyn N.N., Artamonova E.V. *Varianty immunofenotipa raka molochnoy zhelezy I ih klinicheskoe znachenie dlya prognoza // VII rossiyskaya onkologicheskaya konferentsiya: M., 2003. pp. 50–53.*
4. Haitov R.M. *Fiziologiya immunoy sistemy. M., VINITI RAN 2001. p. 222.*
5. Shamilov F.A. *Subpopulyatsii intratumoralnykh limfotsitov pri rake molochnoy zhelezy // Onkologiya*. 2012. no. 2. pp. 60–65.
6. Yarin A.A. *Osnovy immunologii. M., Meditsina 1999. p. 456.*
7. Balkwill F. *Cancer and the chemokine network // Nat. Res. Cancer*. 2004; 4 (7): 540–550.
8. Fidler I.J. *The organ microenvironment and cancer metastasis // Differentiation*. 2002; 70 (9–10): 498–505.
9. Lewis C.E., Pollard W.J. *Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments // Cancer res*. 2006; 66(2): 605–612.
10. Zlatnik E., Nerodo G., Mordan A., Mkrtchyan E. *Factors of local immunity in patients with ovarian cancer // Europ. J. of Cancer*. v. 49, suppl. 2, September 2013. pp. 733. Abstr. 3069.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского Государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону;

Владимирова Л.Ю., д.м.н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616-003.93-611.835.8-615.83

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ОТСРОЧЕННОЙ НЕЙРОРАФИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Иванов А.Н., Шутров И.Е., Нинель В.Г., Коршунова Г.А.,
Пучиньян Д.М., Норкин И.А.

*Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии,
Саратов, e-mail: lex558452@rambler.ru*

Проведена оценка изменений микроциркуляции и механизмов ее модуляции, возникающих при перерезке и отсроченной на 21 день нейрорафии седалищного нерва у крыс. Установлено, что в послеоперационном периоде возникает снижение перфузионного показателя и его среднеквадратичного отклонения, абсолютных и нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, а также показателя шунтирования. Изменения микроциркуляции, выявленные при отсроченной нейрорафии у белых крыс, соответствуют локальным нарушениям кожного кровотока при травмах периферических нервов у человека. Для анализа восстановления кровообращения в иннервируемой зоне повреждаемого нерва и процессов регенерации нервной ткани более перспективным является моделирование травмы периферического нерва путем его перерезки и отсроченной на 21 день нейрорафией, по сравнению с моделью, при которой шов нерва выполняется непосредственно после его пересечения.

Ключевые слова: нейрорафия, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

THE INVESTIGATION OF MICROCIRCULATORY CHANGES IN THE CONTEXT OF SCIATIC NERVE DELAYED NEURORRHAPHY IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Ivanov A.N., Shutrov I.E., Ninel V.G., Korshunova G.A., Puchin'yan D.M., Norkin I.A.

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Saratov, e-mail: lex558452@rambler.ru

The study is based on the evaluation of microcirculatory changes and its modulating mechanisms appearing after rat sciatic nerve transection and 21-day-delayed neurorrhaphy. The findings show that there is reduction of perfusion index and its mean-square deviation as well as the reduction of absolute and normalized amplitudes of neurogenic and myogenic oscillations and shunting indicator in the postsurgical period. Microcirculatory changes defined by delayed neurorrhaphy in white rats correlate with local disorders of skin blood flow in presence of peripheral nerves damages in humans. While analyzing blood circulation regeneration in the innervated area of the damaged nerve and regenerating processes in the nervous tissue peripheral nerve trauma modelling with the help of its transection and 21-day-delayed neurorrhaphy is more preferable than the modelling where nerve stitching happens immediately after its transection.

Keywords: neurorrhaphy, microcirculation, lazer doppler flowmetry

Система микроциркуляции находится в тесном физиологическом и патогенетическом сопряжении с параметрами тканевого гомеостаза как в условиях нормы, так и при различной патологии [5, 6, 7]. Повреждение периферических нервов обуславливает нарушение вегетативной иннервации и развитие денервационной гиперчувствительности, сопровождающиеся спазмом микроциркуляторного сосудистого русла, что приводит к нарушениям процессов регенерации [7, 8, 9]. Поэтому изучение процессов микроциркуляции в ходе реиннервации при повреждении периферических нервов остается актуальным направлением экспериментальных и клинических исследований [2, 3, 4].

Одним из современных методов оценки состояния микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая, в частности, позволяет проводить сравнение моделируемых сдвигов при повреждениях периферических нервов в условиях эксперимента [4, 6, 7]. В предыдущих исследованиях с помощью ЛДФ было

установлено, что при нейрорафии непосредственно после пересечения периферического нерва развивается денервационная гиперчувствительность, сопровождающаяся снижением активности модуляции микроциркуляторного преимущественно за счет эндотелиального и нейрогенного механизмов, при сохранении исходного уровня миогенного контроля [8].

Выполнить полноценное хирургическое вмешательство с последующей нейрорафией непосредственно после повреждения стволов периферических нервов, как показывает клинический опыт, удаётся крайне редко, поскольку в специализированный нейрохирургический стационар по разным причинам эти пациенты поступают через месяц и более, а нередко и через год, после травмы [1]. Следовательно, при моделировании микроциркуляторных нарушений с целью их максимального приближения к клиническим условиям очага поражения целесообразно проводить нейрорафию поврежденного нерва в отсроченный период. Однако

в литературе нет описания особенностей динамики микроциркуляторных нарушений, возникающих при отсроченной нейрорафии у животных. В связи с этим целью настоящего исследования являлось установление особенностей изменений микрокровотока и механизмов его модуляции у крыс-самцов при перерезке седалищного нерва и его нейрорафии в отсроченном периоде.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 15 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. При проведении экспериментов на животных соблюдались этические принципы в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990). Всем животным за 5 минут до проведения манипуляций вводилась внутримышечно комбинация зоветила («Virbac Sante Animale», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («Interchemie», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг для достижения наркоза.

Под наркозом обнажали седалищный нерв и производили полную его перерезку на уровне средней трети бедра, после чего через 21 сутки осуществляли нейрорафию путём наложения эпинеуральных швов с применением атравматических игл и шовного материала 7/0 или 8/0 USP. Выполнение нейрорафии на 21 сутки обусловлено тем, что в ходе предыдущих исследований максимальные изменения микроциркуляции были выявлены в период с 14 по 21 сутки после острой нейрорафии [8].

Микроциркуляцию исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. Световодный зонд фиксировали на коже тыльной поверхности стопы. Длительность записи составляла 8 минут. Регистрацию ЛДФ-грамм проводили до перерезки седалищного нерва, на 14-е и 21-е сутки после его нейрорафии (на 35 и 42 сутки после его перерезки соответственно).

На первом этапе оценки микроциркуляции рассчитывались показатель перфузии в перфузионных единицах (М, перф.ед.) и его среднеквадратическое отклонение (σ , перф.ед.). На втором этапе с помощью спектрального вейвлет-анализа проводилось определение абсолютных и нормированных амплитуд эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц) и миогенных (0,2–0,74 Гц) осцилляций микрокровотока [10], а также показателя шунтирования [7].

Статистическую обработку данных осуществляли средствами программ MS Excel 2013 и Statistica 10.0. Большинство наших данных имеют распределение, отличное от нормального, поэтому при сравнении групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

У белых крыс на 14-е сутки после отсроченной нейрорафии седалищного нерва происходит в среднем 20%-ое снижение перфузионного показателя. К 21-м суткам после нейрорафии снижение перфузионного показателя достигает в среднем 35%.

Значения показателя перфузии на 14 и 21 сутки после отсроченной нейрорафии при сравнении между собой статистически достоверного отличия не имеют (табл. 1). Однако на 21 сутки после отсроченной нейрорафии уменьшение перфузионного показателя сопровождается снижением его среднеквадратического отклонения, которое статистически значимо как по сравнению с контрольными значениями, так и с уровнем, зарегистрированным на 14 сутки (табл. 1). Снижение величины среднеквадратического отклонения перфузионного показателя отражает угнетение общей активности модуляции микрокровотока.

В ходе амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм на 14 сутки после отсроченной нейрорафии выявлено статистически значимое снижение абсолютных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, что отражает угнетение данных механизмов контроля микроциркуляции. На 21 сутки после отсроченной нейрорафии абсолютная величина нейрогенных колебаний остается сниженной относительно значений группы контроля, не претерпевая статистически значимой динамики по сравнению с 14 сутками (табл. 2). В период с 14 по 21 сутки после отсроченной нейрорафии отмечается снижение величины абсолютных амплитуд миогенных колебаний (табл. 2). Величина абсолютных амплитуд эндотелиальных колебаний имеет тенденцию к уменьшению, которая, однако, не достигает статистической значимости (табл. 2).

На 14 сутки после отсроченной нейрорафии у белых крыс выявлено статистически значимое уменьшение нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, что отражает уменьшение вклада данных механизмов в модуляцию микрокровотока (табл. 3). В период с 14 по 21 сутки после отсроченной нейрорафии отмечается тенденция к увеличению значений нормированных амплитуд нейрогенных колебаний, а также статистически значимое увеличение нормированной амплитуды колебаний в миогенном диапазоне. В то же время, как было описано выше, абсолютные величины амплитуд колебаний в данных диапазонах снижаются (табл. 2). Следовательно, повышение нормированных амплитуд в указанных регуляторных диапазонах, вероятно, обусловлено снижением среднеквадратического отклонения перфузии, отражающего общее угнетение механизмов модуляции микроциркуляции. Величины нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний как на 14, так и на 21 сутки после отсроченной нейрорафии не имеют статистически значимых отличий от уровня контроля (табл. 3).

Показатель шунтирования на 14-е сутки после отсроченной нейрорафии статистически значимо снижается по сравнению с контрольным уровнем (табл. 3). Значения показателя шунтирования на 21-е сутки

после нейрорафии характеризуются высокой вариабельностью, которая значительно перекрывает квартиль-диапазоны как группы контроля, так и данных, полученных на 14-е сутки (табл. 3).

Таблица 1

Показатели микроциркуляции при отсроченной нейрорафии седалищного нерва у белых крыс

Показатели Группа		Показатель перфузии, перф. ед.	Сигма, перф. ед.
Контроль		11,6 (10,1; 13,3)	0,8 (0,7; 1,1)
После отсроченной нейрорафии	14-е сутки	9,2 (7,75; 10,2) $p_1 = 0,002291$.	0,9 (0,7; 1,3) $p_1 = 0,660549$.
	21-е сутки	7,5 (6,4; 8,3) $p_1 = 0,001175$; $p_2 = 0,166145$.	0,4 (0,4; 0,8) $p_1 = 0,030516$; $p_2 = 0,034858$.

Примечания. В каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1 , p_2 – по сравнению с контролем и 14 сутками после нейрорафии соответственно.

Таблица 2

Абсолютные амплитуды колебаний кровотока в основных регуляторных диапазонах у белых крыс при отсроченной нейрорафии седалищного нерва

Показатели Группа		Абсолютная амплитуда колебаний, перф. ед.		
		эндотелиальных	нейрогенных	миогенных
Контроль		0,32 (0,27; 0,46)	0,29 (0,22; 0,42)	0,16 (0,14; 0,18)
После отсроченной нейрорафии	14-е сутки	0,31 (0,22; 0,43) $p_1 = 0,434968$.	0,16 (0,13; 0,2) $p_1 = 0,000582$.	0,12 (0,09; 0,17) $p_1 = 0,038099$.
	21-е сутки	0,25 (0,19; 0,34) $p_1 = 0,101764$; $p_2 = 0,575157$.	0,01 (0,08; 0,24) $p_1 = 0,001724$; $p_2 = 0,322629$.	0,08 (0,08; 0,13) $p_1 = 0,000428$; $p_2 = 0,032115$.

Примечания. Те же, что и в табл. 1.

Таблица 3

Нормированные амплитуды колебаний кровотока в основных регуляторных диапазонах и показатель шунтирования (ПШ) у белых крыс при отсроченной нейрорафии седалищного нерва

Показатели Группа		Нормированная амплитуда колебаний, отн. ед.			ПШ, отн. ед.
		эндотелиальных	нейрогенных	миогенных	
Контроль		13,01 (10,33; 17,93)	11,3 (10,52; 12,62)	6,55 (5,00; 7,88)	1,81 (1,64; 2,16)
После отсроченной нейрорафии	14-е сутки	12,04 (8,11; 15,83) $p_1 = 0,510068$.	6,3 (4,7; 8,31) $p_1 = 0,000037$.	4,95 (3,86; 6,43) $p_1 = 0,029903$.	1,29 (1,00; 1,61) $p_1 = 0,003693$.
	21-е сутки	17,99 (11,08; 21,58) $p_1 = 0,174143$; $p_2 = 0,198517$.	8,61 (6,33; 9,39) $p_1 = 0,000646$; $p_2 = 0,080576$.	6,31 (4,41; 7,30) $p_1 = 0,304800$; $p_2 = 0,248536$.	1,25 (1,00; 1,85) $p_1 = 0,080585$; $p_2 = 0,531046$.

Примечания. Те же, что и в табл. 1.

При отсроченной нейрорафии седалищного нерва кожный кровоток в зоне его иннервации характеризуется снижением перфузионного показателя. Снижение среднеквадратического отклонения перфузионного показателя указывает на общее угнетение механизмов активного контроля микроциркуляции на 21 сутки после нейрорафии. Статистически значимое снижение нейрогенных и миогенных колебаний отражает увеличение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров, что свидетельствует о развитии денервационной гиперчувствительности, и соответствует клиническим наблюдениям в работах А.И. Крупаткина и соавторов [7]. Кроме того, развитие гиперчувствительности сосудов микроциркуляторного русла к циркулирующим катехоламинам подтверждает снижение перфузионного показателя на 14-е сутки после нейрорафии [7].

В предшествующих работах было установлено, что при острой нейрорафии седалищного нерва также происходит развитие денервационной гиперчувствительности, сопровождающееся преимущественным угнетением эндотелиального и нейрогенного механизма контроля микроциркуляции при относительном сохранении вклада миогенной регуляции в тонус сосудов микроциркуляторного русла [8].

Динамика микроциркуляторных параметров при отсроченной нейрорафии в большей степени, чем при острой, соответствует нарушениям, обнаруженным в ходе клинических исследований у больных с травмами периферических нервов. В частности, для данной категории больных является характерным сочетание нарушений миогенного и нейрогенного тонуса, что было обнаружено при отсроченной, но не острой нейрорафии.

Заключение

Изменения микроциркуляции при отсроченной нейрорафии у белых крыс отражают нарушения, возникающие при характерных травмах у человека. Для анализа процессов восстановления кровообращения в иннервируемой зоне повреждаемого нерва и регенерации нервной ткани более перспективным является моделирование травмы периферического нерва путем его перерезки и отсроченной на 21 день нейрорафией по сравнению с моделью, при которой шов нерва выполняется непосредственно после его пересечения.

Список литературы

1. Берснев В.П., Коккин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов. – СПб.: ФГУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова», 2009. – Т. 1. – С. 32–42.
2. Варсегова Т.Н. Патогистологические изменения седалищного нерва при сочетанных травмах таза и бедра в эксперименте // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2012. – Т. 33, № 1–1. – С. 92–95.

3. Гистоморфологическая оценка эффективности воздействия переменного магнитного поля и импульсного тока на регенерацию седалищного нерва крыс в эксперименте / В.Г. Нинель, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12–2. – С. 336–340.

4. Диагностика и выбор тактики лечения при повреждениях периферических нервов / С.П. Миронов, А.И. Крупаткин, В.Г. Голубев, Д.Е. Панов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 2. – С. 33–39.

5. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента остеоартрита и остеохондропатий / А.Н. Иванов, А.С. Федонников, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 18–23.

6. Крупаткин А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 52–59.

7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.

8. Особенности изменений микроциркуляции при регенерации седалищного нерва в условиях эксперимента / А.Н. Иванов, И.А. Норкин, В.Г. Нинель и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 281–285.

9. Петрова Е.С., Павлова Н.В., Коржевский Д.Э. Современные морфологические подходы к изучению регенерации периферических нервных проводников // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 15–16.

10. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats / A. Humeau, A. Koitka, P. Abraham et al. // Phys. Med. Biol. – 2004. – Vol. 49, № 5. – P. 843–857.

References

1. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. Prakticheskoe rukovodstvo po hirurgii nervov (A Practical Guide to Surgery nerves) Saint Petersburg, 2009, V.1, pp. 32–42.
2. Varsegova T.N. Izvestija Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta, 2012, V. 33, no. 1–1, pp. 92–95.
3. Ninel V.G., Norkin I.A., Puchinyan D.M., Bogomolova N.V., Korshunova G.A., Matveeva O.V., Aytemirov S.M. Fundamental research (Fundamentalnie issledovaniâ), 2012, no. 12–2, pp. 336–340.
4. Mironov S.P., Krupatkin A.I., Golubev V.G., Panov D.E. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova, 2005, no. 2, pp. 33–39.
5. Ivanov A.N., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Rossijskij medicinskij zhurnal, 2015, V. 21, no. 1, pp. 18–23.
6. Krupatkin A.I. Regionalnoe krovoobrashchenie i mikro-cirkuljacija, 2004, V. 3, no. 4, pp. 52–59.
7. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikro-cirkuljacji krvi. Rukovodstvo dlja vrachej (Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Guidance for doctors). Moscow, 2005, 256 p.
8. Ivanov A.N., Norkin I.A., Ninel V.G., Schanitsyn I.N., Shutrov I.E., Puchinyan D.M. Fundamental research (Fundamentalnie issledovaniâ), 2014, no. 14–2, pp. 281–285.
9. Petrova E. S., Pavlova N. V., Korzhevsky D. E. Medicinskij akademicheskij zhurnal, 2012, V. 12, no. 3, pp. 15–16.
10. Humeau A., Koitka A., Abraham P., Saumet J.L., L'Huillier J.P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. Phys Med Biol., 2004, Vol. 49, no. 5, pp. 843–857.

Рецензенты:

Антипова О.Н., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувешского, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Шоломов И.И., д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

УДК 61

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Киселева Е.В., Спирин Н.Н.

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Ярославль, e-mail: katerinar_86@mail.ru

В ходе обследования 93 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом различная патология щитовидной железы была выявлена у 70 % больных. У пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам щитовидной железы наблюдалось тяжелое течение рассеянного склероза и более высокий уровень антител к компонентам миелина, что позволяет рассматривать антититироидные антитела, в особенности антитела к тиреопероксидазе, как предикторы злокачественного течения рассеянного склероза. В условиях гипотиреоза при рассеянном склерозе были выявлены более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные, психоэмоциональные нарушения, а также более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS. Также при гипопункции щитовидной железы был отмечен более высокий уровень нейронспецифической енолазы. Полученные данные позволяют предположить негативное влияние гипотиреоза на процессы ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов, а также усиление нейродегенерации при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, эффекты тиреоидных гормонов

NEUROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH THYROID PATHOLOGY

Kiseleva E.V., Spirin N.N.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: katerinar_86@mail.ru

We examined 93 patients with relapsing- remitting multiple sclerosis (MS). 70 % patients had different thyroid pathology. Patients with elevated antithyroid antibodies have a more severe course of MS and a higher level of antibodies to myelin components. Increasing antithyroid antibodies, particularly antibodies against thyroid peroxidase, may be a predictor of malignancy course of MS. The development of more severe visual, motor, sensory, cognitive impairments, and a higher score on a scale of disability EDSS was found in MS patients with thyroid hypofunction. Higher levels of neuron-specific enolase was diagnosed in this group. These data suggest a negative effect of hypothyroidism on remyelination processes and differentiation of oligodendrocytes, increased neurodegeneration in MS.

Keywords: multiple sclerosis, thyroid, autoimmune thyroiditis, the effects of thyroid hormones

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы с прогрессирующей нейродегенерацией, преимущественно развивающееся у лиц в возрасте от 18 до 45 лет [13]. В ходе развития аутоиммунного процесса при рассеянном склерозе (РС) наблюдается характерный для аутоиммунных заболеваний феномен «расширения эпитопа». При иммунном ответе на одну из антигенных детерминант появляются клоны клеток, специфичные к другим детерминантам и даже другим антигенам, что приводит к расширению спектра аутоиммунных реакций. Возможно, с этим феноменом связана более высокая частота других аутоиммунных заболеваний у пациентов с РС, особенно аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [2, 8].

У больных рассеянным склерозом описывается большая распространенность аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса по сравнению с общей популяцией, но вопрос влияния данных нарушений на демиелинизирующий процесс подробно не

рассматривался [1, 10]. В ходе ряда исследований выявлены эффекты гормонов щитовидной железы, позволяющие предположить значительное воздействие тиреоидной дисфункции на рассеянный склероз [9, 12].

Целью нашего исследования явилось изучение активности демиелинизирующего процесса, особенностей неврологических нарушений, а также оценка серологических маркеров, характеризующих активность аутоиммунного процесса и нейродегенерацию, при наличии у больных рассеянным склерозом аутоиммунной реакции к антигенам щитовидной железы, либо гипотиреоза.

Материалы и методы исследования

Для оценки реальной распространенности и структуры патологии щитовидной железы (ЩЖ) методом свободной выборки были отобраны 93 пациента (76 женщин, 17 мужчин) с достоверным ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) в стадии клинической ремиссии. Диагноз был установлен по критериям W.I. McDonald, 2005 [7]. Медиана возраста обследуемых составила 36 лет [29; 44], балл по шкале инвалидизации EDSS был равен 3 [3; 4] баллам. Па-

пациенты были включены в исследование как минимум, через 1 месяц после проведения кортикостероидной терапии.

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое обследование. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита использовались шкала повреждения функциональных систем J.F. Kurtzke (FS), шкала тяжести состояния больных EDSS. Скорость прогрессирования демиелинизирующего процесса рассчитывалась по отношению количества баллов EDSS к длительности заболевания в годах [3].

Оценка состояния ЩЖ проводилась с помощью инструментальных и лабораторных методов. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ (аппарат Phillips EnVisor HD), с использованием цветного доплеровского и энергетического картирования. Стандартный объем ЩЖ в соответствии с рекомендациями ВОЗ у мужчин составил от 7,7 до 25 мл (см³), у женщин – от 4,4 до 18 мл (см³). Размеры ЩЖ больше данных параметров трактовались как увеличение ЩЖ 1–2 степеней.

В образцах сыворотки крови больных определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тироксина (св. Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) методом иммуноферментного анализа наборами «Вектор-Бест», с использованием микропланшетного фотометра Multiskan Ascent V1.25 фирмы Thermo Electron. При выявлении повышения уровня ТТГ в пределах от 4 до 10 мЕд/л повторное исследование проводилось через 3–6 месяцев. Все пациенты были консультированы специалистом-эндокринологом.

Различная патология ЩЖ была выявлена у 70% пациентов с РС. Более детально структура выявленной патологии представлена в табл. 1.

Для углубленного изучения группа пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител и эутиреозом, группа с гипофункцией ЩЖ были увеличены за счет пациентов Регистра больных РС Ярославской области. В группу сравнения вошли пациенты с РС без патологии ЩЖ (табл. 2). Сформированные группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии.

В качестве показателей активности аутоиммунного процесса анализировались уровни антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ). Для оценки выраженности нейродегенерации оценивалась концентрация нейрон-специфической енолазы (HCE) в сыворотке крови.

Серологические маркеры в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с использованием наборов SensoLyte Quantitative ELISA Kit (AnaSpec, Fremont, CA) для измерения титра антител класса IgG к МОГ 1-125, набора BÜHLMANN анти-МАГ (BÜHLMANN) для количественного определения антител класса IgM к МАГ, набора NSE-ИФА-Бест (Вектор-Бест) для оценки концентрации HCE.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0. Проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Результаты, не подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа использовался метод Спирмена (r). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Таблица 1

Структура патологии ЩЖ у пациентов с РС

Патология ЩЖ	Количество пациентов, n = 93
Гипотиреоз	13 % (12/93)
Аутоиммунная реактивность к антигенам, эутиреоз	19 % (18/93)
Изолированный подъем своб. Т3, без другой лабораторной патологии	7 % (6/93)
Гипертиреоз	3 % (3/93)
Узлы ЩЖ без лабораторной патологии	18 % (17/93)
Диффузная гиперплазия без лабораторной патологии	2 % (2/93)
Другая патология (изолированный подъем своб.Т4, изолированный подъем своб.Т3, Т4)	8 % (7/93)
Всего	70 % (65/93)

Таблица 2

Общая характеристика групп

	РС с маркерами АР ЩЖ + эутиреоз	РС с гипотиреозом	РС без патологии ЩЖ
Всего больных	29	17	28
Женщины	24	16	23
Мужчины	5	1	5
Возраст, годы	34 [27; 43]	41 [35; 47]*	34 [27,5; 39,5]

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка влияния гипофункции ЩЖ, а также наличия аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ на показатели, характеризующие активность демиелинизирующего процесса.

В группе пациентов с повышением титра антитиреоидных антител наблюдалось более позднее начало РС. Также в данной группе был значительно короче период первой ремиссии, наблюдалась высокая скорость прогрессирования заболевания и большая частота обострений в год (табл. 3). Наличие у пациента аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ стимулировало более злокачественное течение РС, что, возможно, связано с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в ходе данной реакции [4].

Пациенты с гипофункцией ЩЖ также имели более позднее начало РС, значительно более короткую первую ремиссию, более высокую скорость прогрессирования, чем пациенты без патологии ЩЖ. Гипофункция

у 6 пациентов (35%) данной группы была связана с развитием аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ. (табл. 3).

В группе пациентов с аутоиммунной реакцией к антигенам ЩЖ была выявлена обратная корреляция длительности РС с уровнем ТТГ ($r = -0,39$, $p = 0,04$) и ассоциация более высокого общего числа обострений с низкой концентрацией ТТГ ($r = -0,49$, $p = 0,007$). Полученные взаимосвязи могут свидетельствовать о подавлении выработки ТТГ в условиях длительного, с большим количеством обострений демиелинизирующего процесса. Кроме того, наблюдалась прямая связь значений ТТГ со скоростью прогрессирования РС ($r = 0,38$, $p = 0,04$).

У пациентов с гипофункцией ЩЖ была выявлена ассоциация скорости прогрессирования РС с уровнем антител к ТПО ($r = 0,65$, $p = 0,005$). Количество обострений в год также находилось в прямой зависимости от значений титра антител к ТПО и к ТГ ($r = 0,69$, $p = 0,002$; $r = 0,5$, $p = 0,04$). Данные корреляции подтверждают влияние антитиреоидных антител на активность демиелинизирующего процесса.

Таблица 3

Характеристика течения РС у пациентов сравниваемых групп

	РС с маркерами АР к ЩЖ, n = 29	РС с гипофункцией ЩЖ, n = 17	РС без патологии ЩЖ, n = 28
Средний возраст дебюта, годы	29 [21; 35]*	34 [25; 40]*	23 [18,5; 29]
Длительность первой ремиссии, годы	1 [0,5; 3]*	1 [0,5; 1]*	2 [1; 4,5]
Длительность заболевания, годы	7 [3; 10]	6 [3; 11]	8,5 [5; 14,5]
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/годы	0,5 [0,33; 1,16]*	0,63 [0,4; 1]*	0,3 [0,19; 0,57]
Количество обострений в год	0,71 [0,5; 1]*	0,66 [0,5; 1]	0,43 [0,31; 0,71]
Общее число обострений	3 [2; 5]	5 [3; 5]	4 [3; 5]

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 4

Выраженность неврологических нарушений по шкалам FS, EDSS

	РС с маркерами АР к ЩЖ, n = 29	РС с гипотиреозом, n = 17	РС без патологии ЩЖ, n = 28
Зрительные нарушения	1 [1; 1]	1 [1; 2]*	1 [0; 1]
Стволовые нарушения	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]
Двигательные нарушения	2 [2; 3]	2 [2; 3]*	2 [1; 3]
Вестибулярные нарушения	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2,5]
Чувствительные нарушения	2 [1; 2]	2 [2; 3]*	2 [1; 2]
Тазовые нарушения	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0 [0; 1]
Нарушения высших психических функций	1 [0; 1]	1 [1; 2]*	1 [0; 1]
EDSS, баллы	3,5 [3; 4]	3,5 [3; 4]*	3 [2,25; 3,75]
Уровень EDSS > 3 баллов, %	79	100	68

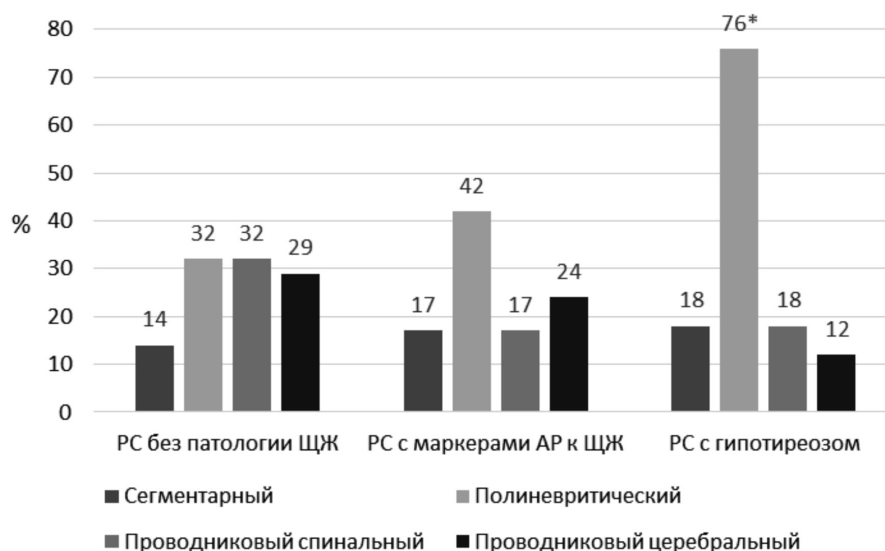
Примечание. * $p < 0,05$.

При анализе неврологической синдромологии в группе пациентов с гипотиреозом наблюдались более выраженные зрительные, двигательные, чувствительные и психоэмоциональные нарушения и, как следствие, более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS (табл. 4). Данные изменения связаны с торможением дифференцировки олигодендроцитов и ремиелинизации в условиях гипотиреоза, а также ухудшением имеющихся нарушений за счет неврологических проявлений гипотиреоза [13].

Кроме того, при сочетании РС и гипопункции ЦЖ преобладал полиневритический тип чувствительных расстройств, что свидетельствует о возможном развитии гипотиреоидной сенсорной полиневропатии у данных пациентов (рисунок) [5].

Части больных в каждой из групп было проведено лабораторное исследование

уровней антител к МОГ и МАГ, концентрации НСЕ. У пациентов с повышенным титром анти tireоидных антител наблюдались более высокие концентрации антител к МОГ, чем в группе сравнения. В настоящее время они рассматриваются в качестве одного из индукторов демиелинизации [11]. Данный показатель подтверждает усиление активности аутоиммунного процесса при РС в условиях аутоиммунной реакции к антигенам ЦЖ. Количество антител к МАГ также было несколько выше в данной группе, но не достигло статистически значимых различий. В группе с гипопункцией ЦЖ наблюдался более высокий уровень НСЕ. Уровень данного показателя отражает степень повреждения нейронов [6]. Таким образом, метаболические нарушения в условиях гипотиреоза усиливали процессы нейродегенерации при РС (табл. 5).



Типы расстройств чувствительности

Таблица 5

Лабораторные маркеры активности демиелинизирующего процесса и нейронального поражения

	Группа без патологии ЦЖ, n = 13	Группа пациентов с маркерами АР, n = 10	Группа пациентов с гипопункцией ЦЖ, n = 9
Антитела к МОГ (норма < 92,33 нг/мл)	31,2 нг/мл [14,3; 45,5]	61,1 нг/мл [38,5; 80,8]*	29,9 нг/мл [21,7; 44,1]
Антитела к МАГ (норма < 729 ВТУ)	143,6 ВТУ [99,3; 294,5]	219,1 ВТУ [182,9; 637,4]	248,6 ВТУ [61,5; 389,7]
НСЕ (норма < 13 нг/мл)	1,77 нг/мл [1,66; 1,87]	1,62 нг/мл [1,41; 1,94]	2,82 нг/мл [2,35; 3,03]*

Примечание. *p < 0,05.

Выводы

У пациентов РС с повышенным титром антитиреоидных антител наблюдается быстрое, тяжелое течение РС, более высокий уровень титров антител к МОГ и МАГ, что свидетельствует о стимулирующем влиянии аутоиммунной реакции к антигенам ЦЖ на демиелинизирующий процесс при РС. Таким образом, выявление при обследовании больных РС повышенных титров антител к ТПО и ТГ может свидетельствовать о предрасположенности к злокачественному течению РС.

В условиях длительно текущего, с большим количеством обострений, демиелинизирующего процесса у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител наблюдалось снижение уровня ТТГ.

При гипофункции ЦЖ развивались более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные (полиневритический тип), психоэмоциональные нарушения, более высокий балл по шкале EDSS. Выявлен более высокий уровень нейронспецифической енолазы в данной группе пациентов. Полученные данные позволяют предположить негативное влияние гипотиреоза на процессы ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов, а также усиление нейродегенерации при РС.

Список литературы

1. Возможное влияние иммуномодулирующей терапии на развитие патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом. / Петрова Л.В., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 2. – С. 58–67.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Клиническое руководство – М.: Реал-Тайм, 2011. – С. 43–72.
3. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. – Новосибирск: НГМУ, 2006. – С. 42.
4. Молоствов Г.С., Данилова Л.И. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита // Журнал «Медицинские новости». – 1997. – № 4. – С. 3–10.
5. Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы: Методическое пособие / Спирин Н.Н., Александров Ю.К., Касаткина Е.Л., Никанорова Т.Ю. – Ярославль: Ремдер, 2007. – С. 20–21.
6. Преображенская И.С., Чехонин В.П., Яхно Н.Н. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 23–28, 39–42.
7. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann Neurol. – 2005. – V. 58, № 6. – P. 840–846.
8. Edwards L.J., Constantinescu C.S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // Mult Scler. – 2004. – V. 10, № 5. – P. 575–581.
9. Functional and molecular evidence of myelin- and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic encephalomyelitis / Dell'Acqua M.L., Lorenzini L., D'Intino G. et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2012. – V. 38, № 5. – P. 454–470.
10. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / Niederwieser G., Wolfgang B., Raphael M.B., et al. // J. Neurol. – 2003. – V. 250. – P. 672–675.
11. Relationship Between NMO-Antibody and Anti-MOG Antibody in Optic Neuritis. / Kezuka T., Usui Y., Yamakawa N. et al. // J. NeuroOphthalmol. – 2012. – № 32. – P. 107–110.
12. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / Calzà L., Fernandez M., Giuliani A. et al. // Brain Res Rev. – 2005. – V. 48, № 2. – P. 339–346.
13. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis // J. Manag Care. – 2013 – 19(2). – P. 15–20.

References

1. Vozmozhnoe vliyanie immunomodulirujushhej terapii na razvitiye patologii shhitovidnoj zhelezy u bolnyh rassejannym sklerozom. / Petrova L.V., Bojko A.N., Batysheva T.T. i dr. // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2011. T. 111, no. 2. pp. 58–67.
2. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Rassejannyj skleroz: Klinicheskoe rukovodstvo M.: Real-Tajm, 2011. pp. 43–72.
3. Malkova N.A., Ierusalimskij A.P. Rassejannyj skleroz. Novosibirsk: NGMU, 2006. pp. 42.
4. Molostvov G.S., Danilova L.I. Immunologicheskie aspekty patogeneza autoimmunnogo tireoidita // Zhurnal «Medicinskie novosti». 1997. no. 4. pp. 3–10.
5. Nevrologicheskie aspekty narushenija funkcii shhitovidnoj zhelezy: Metodicheskoe posobie / Spirin N.N., Aleksandrov Ju.K., Kasatkina E.L., Nikanorova T.Ju. Jaroslavl: Remder, 2007. pp. 20–21.
6. Preobrazhenskaja I.S., Chehonin V.P., Jahno N.N. Pronicaemost gematoencefalicheskogo barera pri bolezni Alcejdamera i parkinsonizme s kognitivnymi narushenijami // Zhurn. nevrologii i psichiatrii. 2001. T. 101, no. 5. pp. 23–28, 39–42.
7. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann Neurol. 2005. V. 58, no. 6. pp. 840–846.
8. Edwards L.J., Constantinescu C.S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // Mult Scler. 2004. V. 10, no. 5. pp. 575–581.
9. Functional and molecular evidence of myelin- and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic encephalomyelitis / Dell'Acqua M.L., Lorenzini L., D'Intino G. et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2012. V. 38, no. 5. pp. 454–470.
10. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / Niederwieser G., Wolfgang B., Raphael M.B., et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. pp. 672–675.
11. Relationship Between NMO-Antibody and Anti-MOG Antibody in Optic Neuritis. / Kezuka T., Usui Y., Yamakawa N. et al. // J. NeuroOphthalmol. 2012. no. 32. pp. 107–110.
12. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / Calzà L., Fernandez M., Giuliani A. et al. // Brain Res Rev. 2005. V. 48, no. 2. pp. 339–346.
13. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis // J. Manag Care. 2013 19(2). pp. 15–20.

Рецензенты:

Баранова Н.С., д.м.н., доцент, профессор, ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, г. Ярославль;
Пизова Н.В., д.м.н., профессор, профессор, ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, г. Ярославль.

УДК 579.843.1:579.61:577.112

РОЛЬ АНТИЛАКТОФЕРРИНОВОЙ АКТИВНОСТИ В АДГЕЗИИ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ

Коршенко В.А., Черепяхина И.Я., Якушева О.А., Алексеева Л.П.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Ростов-на-Дону,
e-mail: OSV.RPCI@yandex.ru

При изучении механизма антилактоферриновой активности и ее роли в адгезии холерных вибрионов разработана методика определения ее уровня на культуре клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека HuTu 80. Введены условные значения уровней адгезии. Показано, что при изучении уровня адгезии у различных биоваров и серогрупп холерных вибрионов наибольший показатель был у штаммов *V. cholerae* classical. Проведено сравнительное исследование адгезивной и антилактоферриновой активностей холерных вибрионов различной эпидемической значимости. Установлено наличие выраженной коррелятивной связи между этими признаками, что указывает на их роль как в патогенезе холеры, так и в персистенции возбудителя в организме человека. Показано, что эта связь обусловлена, с одной стороны, наличием маннозочувствительных пилей адгезии, с другой – инактивирующим влиянием гемагглютининов/протеазы холерных вибрионов на лактоферрин.

Ключевые слова: адгезивная активность, культура клеток HuTu 80, антилактоферриновая активность

ROLE OF ANTI-LACTOFERRIN ACTIVITY IN THE ADHESION OF VIBRIO CHOLERAЕ

Korshenko V.A., Cherepakhina I.Y., Yakusheva O.A., Alekseeva L.P.

The Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of the Federal Agency for Consumer Rights Protection & Human Welfare Supervision of RF, Rostov-on-Don, e-mail: OSV.RPCI@yandex.ru

While studying the anti-lactoferrin activity and its role in the adhesion of *V. cholerae* a new method was proposed for determination of activity level on cell culture of human duodenum carcinoma cells HuTu 80. Conventional values of adhesion levels were introduced. The study of adhesion level of *V. cholerae* of different biovars and serovars showed the highest value for *V. cholerae* classical. A comparative study was carried out of the adhesive and anti-lactoferrin activity of *V. cholerae* strains of different epidemic significance. Marked correlation was found between these properties indicating their role in pathogenesis of cholera and pathogen persistence in human body. It was shown that this correlation was due, on the one hand, to the presence of mannose-sensitive pili of adhesion and, on the other hand, to inactivating effect of *V. cholerae* hemagglutinin-protease on lactoferrin.

Keywords: adhesive activity, cell culture HuTu 80, anti-lactoferrin activity

Как показали проведенные нами исследования, большинство изученных штаммов холерных вибрионов в той или иной степени обладают антилактоферриновой активностью (АЛФА), т.е. могут инактивировать белок лактоферрин [4]. Известно, что одной из функций лактоферрина является препятствие микробной адгезии и колонизации на энтероцитах кишечника человека [7, 8]. Предстояло решить вопрос – какова в этой связи роль антилактоферриновой активности в реализации холерным вибрионом одного из важнейших свойств патогенности и персистенции – адгезивной активности, т.е. выяснение роли АЛФА в патогенезе холеры и в персистенции возбудителя в организме человека.

Цель исследования: сравнить уровни адгезивной и антилактоферриновой активностей холерных вибрионов различных серогрупп и биоваров, и определить наличие или отсутствие коррелятивной связи между уровнями адгезии и АЛФА.

Материалы и методы исследования

В работе по оценке адгезивной активности использовали 20 штаммов холерных вибрионов 01 се-

рогруппы классического и Эль Тор биоваров и вибрионы 0139 серогруппы.

Для решения поставленных задач была взята культура клеток HuTu 80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека). Культуры холерных вибрионов готовили непосредственно перед опытом. Для этого штаммы выращивали на агаре Мартена (рН 7,6–7,8) в течение 18 часов, затем засеивали одну стандартную петлю ($d = 2$ мм) исследуемой культуры в бульон LB (рН 7,6–7,8), выдерживали в термостате при 37°C в течение 3 часов. Все культуры с помощью денситаметра (ErbalChema) доводили до концентрации 10^8 м.к./мл. В 1 мл среды DMEM с 5% эмбриональной бычьей сыворотки добавляли по 10 мкл стандартизированной взвеси, для получения конечной концентрации вибрионов 10^6 м.к./мл и вносили в пенфлаконы с дисками (диски 12,0 X 0,11 SPL Lifesciences), на которых сформирован разреженный монослой HuTu 80. Инкубировали в течение 90 минут при 37°C в CO₂ инкубаторе (Nuage), затем удаляли питательную среду и промывали разреженный монослой дважды раствором Хенкса рН 7,4 от несвязавшихся с монослоем клеток холерных вибрионов, фиксировали 5% формалином 1 час для соблюдения требований биологической безопасности, высушивали и окрашивали диски по Романовскому – Гимза 1:5 в течение 35–40 минут. Окрашенные диски три раза промывали раствором Хенкса рН 7,4 доставали из флаконов, высушивали, просматривали под свето-

вым микроскопом фирмы Nikon (увеличение 100×10). Просмотр дисков начинали с контроля. Адгезивные свойства определяли по числу вибрионов, связавшихся со 100 клетками NuTu 80, и рассчитывали индекс адгезии по формуле:

$$ИА = \frac{СКБ}{100К},$$

где ИА – индекс адгезии;

СКБ – количество клеток бактерий, прикрепившихся к 100 клеткам линии NuTu 80;

100К – 100 клеток линии NuTu 80.

Оценка индекса адгезии: > 20 – высокоадгезивный штамм; от 10 до 20 – среднеадгезивный штамм; < 10 – низкоадгезивный штамм.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения уровня адгезии исследуемых штаммов на культуре клеток NuTu 80, представлены в табл. 1. В группе классических холерных вибрионов показатели варьировались от $16,64 \pm 3,9$ до $26,42 \pm 6,4$ (среднее значение в группе $21,14 \pm 4,2$), т.е. были достаточно высокими. У вибрионов, относящихся к O139 серогруппе, показатели на культуре клеток NuTu 80 были очень низкими, от $4,12 \pm 1,1$ до $5,11 \pm 1,6$ (средний показатель $4,7 \pm 1,2$). При этом показатели были невысокими, независимо от групп штаммов (выделенных от больных и из воды открытых водо-

емов), примерно одинаковыми и составляли $4,6 \pm 1,2$ и $4,88 \pm 1,3$ соответственно. Причиной столь низкой активности у вибрионов O139 серогруппы может служить мощная капсула, маскирующая адгезивные рецепторы на поверхности клеток.

В группе Эль Тор вибрионов, выделенных из разных источников, показатели на клеточной модели NuTu 80 колебались от среднего до высокого ($10,17 \pm 4,3$ – $24,46 \pm 5,8$). Уровень адгезии у штаммов, выделенных от больных и носителей, был достаточно высоким ($18,34 \pm 3,2$ и $18,61 \pm 5,2$ соответственно), у штаммов, выделенных из воды открытых водоемов, – более низким ($10,57 \pm 3,6$). Средний показатель в группе составил $16,34 \pm 2,8$.

При ранжировании штаммов вибрионов Эль Тор по эпидемической опасности (наличие генов токсинопродукции – стх токсинорегулируемых пилей адгезии – tcp) результаты выглядели следующим образом (рис. 1). Наибольшим показателем обладали потенциально эпидемически опасные штаммы холерных вибрионов с генотипом ctx^+tcp^+ ($22,39 \pm 3,4$) (рис. 2). Как видно, для данной группы штаммов адгезия играет важную роль для обеспечения в отсутствие токсинопродукции условий для сохранения популяции холерных вибрионов в кишечнике человека (вибриононосительство).

Таблица 1

Показатели уровня адгезии у штаммов холерных вибрионов на культуре клеток NuTu 80

Штаммы		Наличие генов	Источник выделения	Показатели индекса адгезии		Среднее значение ИА
V. cholerae classical	437	ctx ⁺ tcp ⁺	Больные	26,42 ± 6,4		21,14 ± 4,2
	1077			22,61 ± 4,9		
	971			16,64 ± 3,9		
	792			20,15 ± 2,6		
	1601			19,86 ± 3,2		
V. cholerae 0139	16065	ctx ⁺ tcp ⁺	Больные	4,12 ± 1,1	4,6 ± 1,2	4,7 ± 1,2
	17258			5,11 ± 1,6		
	18772	ctx ⁻ tcp ⁻	Вода открытых водоемов	5,03 ± 1,6	4,88 ± 1,3	
	18925			4,73 ± 1,5		
V. choleraeEl Tor	18374	ctx ⁺ tcp ⁺	Больные	16,02 ± 4,9	18,34 ± 3,2	16,34 ± 2,8
	17471			15,09 ± 3,8		
	18775			23,91 ± 5,4		
	17427	ctx ⁺ tcp ⁺	Носители	17,03 ± 4,03	18,61 ± 5,2	
	18257	20,36 ± 4,02				
	18821	ctx ⁻ tcp ⁺		20,83 ± 3,7		
	18781			24,46 ± 5,8		
	18750	ctx ⁻ tcp ⁻		10,36 ± 3,9		
	18774	ctx ⁻ tcp ⁻	Вода открытых водоемов	8,03 ± 3,2	10,57 ± 3,6	
	17899			13,51 ± 6,2		
	18777			10,17 ± 4,3		

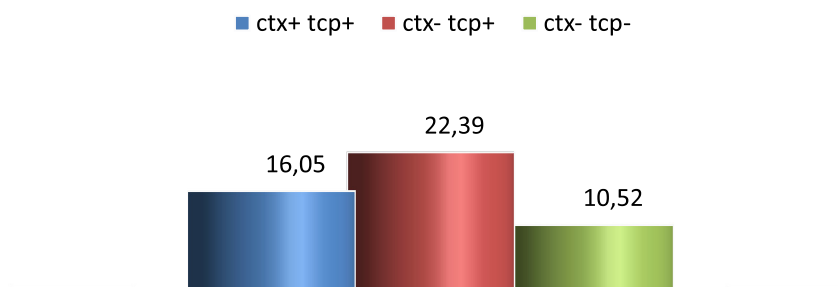


Рис. 1. Показатели уровня адгезии у штаммов Эль Тор на культуре клеток НuTi 80, ранжированных по эпидемической опасности

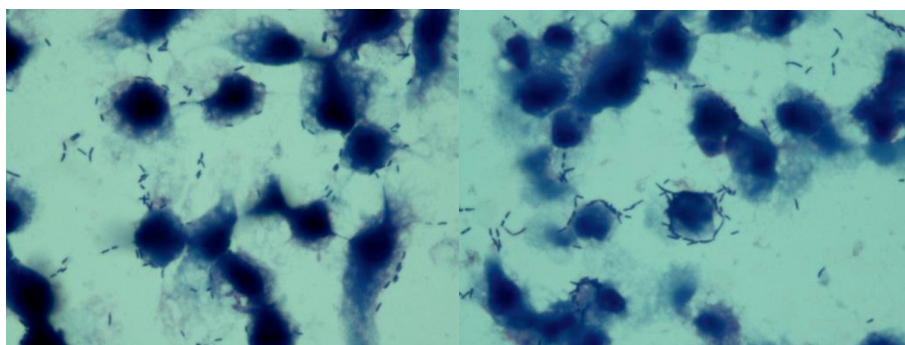


Рис. 2. Адгезия на культуре клеток НuTi 80 потенциально эпидемически опасных вибрионов Эль Тор

Для эпидемически опасных штаммов с генотипом ctx^+tcp^+ были характерны средние значения ($16,05 \pm 2,2$). Поскольку для этой группы штаммов основной показатель – токсинопродукция, обуславливающая клинику холеры, показатели адгезии могут быть не очень высокими. Наименьшим показателем обладали авирулентные штаммы вибрионов Эль Тор с генотипом ctx^-tcp^- ($10,52 \pm 4,1$), они не продуцируют основные факторы патогенности и не персистируют в организме человека.

По полученным результатам был проведен сравнительный коррелятивный анализ между уровнем АЛФА и показателями индексов адгезии исследуемых штаммов с определением коэффициента корреляции (КК) между ними (табл. 2). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 8.0 по критериям линейной регрессии и корреляции. При сравнительном анализе полученных значений обращает на себя внимание отсутствие коррелятивной связи между уровнями АЛФА и адгезии у холерных вибрионов O139 серогруппы (коэффициент корреляции отрицательный, $-0,6$). У классических холерных

вибрионов, обладающих высокой способностью к адгезии и низкими показателями антилактоферриновой активности, коэффициент корреляции был средним и составлял 0,76. Можно предположить, что невысокий удельный вес вибриононосительства при классической холере подтверждает вывод о низком персистентном потенциале таких вибрионов. Об этом же свидетельствует отсутствие у классических холерных вибрионов мобильных «островов персистенции» и «островов пандемичности», которые содержат гены, кодирующие продукцию факторов, обеспечивающих высокий уровень адаптации патогена к условиям окружающей среды [2, 5, 6].

Наиболее высоким был коэффициент корреляции адгезивной активности и АЛФА у вибрионов Эль Тор (0,82), при этом наиболее высок в группе потенциально эпидемически опасных штаммов ctx^+tcp^+ (0,99). Это свидетельствует о значимости этих признаков в персистенции возбудителя холеры, прошедшего в период седьмой пандемии холеры длительный путь эволюции в сторону повышения уровня адаптации для жизнедеятельности в различных экологических нишах.

Таблица 2

Определение коэффициентов корреляции между адгезивной и антилактоферриновой активностями у холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп

Штаммы		Значения уровня адгезии	Значения уровня АЛФА нг/мл	Наличие генов	Коэффициент корреляции (КК)	
V. cholerae classical	437	26,42 ± 6,4	40	ctx ⁺ tcp ⁺	0,76	
	1077	22,61 ± 4,9	10			
	971	16,64 ± 3,9	0			
	792	20,15 ± 2,6	28			
	1601	19,86 ± 3,2	0			
V. cholerae 0139	16065	4,12 ± 1,1	56	ctx ⁺ tcp ⁺	– 0,6	
	17258	5,11 ± 1,6	24			
	18772	5,03 ± 1,6	55	ctx ⁺ tcp ⁻		
	18925	4,73 ± 1,5	57			
V. cholerae El Tor	17427	17,03 ± 4,03	100	ctx ⁺ tcp ⁺	0,82	0,88
	17471	15,09 ± 3,8	75			
	18374	16,02 ± 4,9	75			
	18775	23,91 ± 5,4	100	ctx ⁺ tcp ⁺		0,99
	18821	20,83 ± 3,7	94			
	18781	24,46 ± 5,8	100			
	18257	20,36 ± 4,02	93			
	18750	10,36 ± 3,9	78	ctx ⁺ tcp ⁻		0,67
	18774	8,03 ± 3,2	40			
	17899	13,51 ± 6,2	75			
	18777	10,17 ± 4,3	79			

Заключение

Проведенная работа позволила установить причину прямой коррелятивной связи между АЛФА и показателями адгезивной активности. Как известно, за адгезию и колонизацию холерных вибрионов в кишечнике человека отвечают токсинкорегулируемые пили адгезии, кодируемые генами tcpA. Кроме них известны и другие пили, в том числе, маннозочувствительные пили адгезии (MSHA), кодируемые генами mshA. В последние годы пили MSHA, считаются существенными факторами персистенции [1]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что MSHA, наряду с токсинкорегулируемыми пили, принимают участие как в адгезии холерных вибрионов, так и в связывании лактоферрина. Ранее нами было показано [3], что антилактоферриновая активность резко снижается в присутствии маннозы, которая блокирует маннозочувствительные рецепторы на поверхности холерных вибрионов. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что большинство изученных штаммов с генотипами ctx⁺tcp⁺ и ctx⁻tcp⁻ обладали генами mshA, кодирующими маннозочувствительные пили адгезии.

Несомненна и роль гемагглютинин/протеазы, расщепляющей лактоферрин и препятствующей тем самым адгезии этого белка на эпителиоцитах кишечника (ген harA обнаружен у всех взятых в опыт штаммов холерных вибрионов). Таким образом, можно констатировать, что выраженная коррелятивная связь антилактоферриновой и адгезивной активностей является подтверждением важности этих двух признаков в патогенезе холеры и персистенции холерных вибрионов Эль Тор в организме человека.

Список литературы

1. Балахонов С.В., Миронова Л.В., Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Хунхеева Ж.Ю., Басов Е.А., Афанасьев М.В., Гольдапель Э.Г., Ганин В.С. Эпидемиологический надзор за холерой в Сибири и на Дальнем Востоке: результаты и направления совершенствования // Холера и патогенные для человека вибрионы: – Ростов н/Д, 2014. – Вып. 27. – С. 28–35.
2. Ерошенко Г.А., Щелканова Е.Ю. Генетическая характеристика некоторых штаммов *Vibrio cholerae* не O1/ не O139 серогруппы, выделенных от людей // Холера и патогенные для человека вибрионы: – Ростов н/Д, 2005. – Вып. 18. – С. 77–78.
3. Коршенко В.А., Черепихина И.Я. Роль лектинов в механизме реализации антилактоферриновой активности холерных вибрионов // Прил. № 44 к Росс. Жур. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Юбилейной Двадцатой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели. – М., 2014. – Т. XXIV. – № 5. – С. 100.

4. Подройкина В.А., Балахнова В.В., Телесманич Н.Р., Черепанина И.Я. Роль антилактоферриновой активности в персистенции холерных вибрионов // «ЗН и СО». – 2011. – № 6. – С. 46–48.
5. Топорков А.В., Кульшань Т.А., Лозовский Ю.В., Смирнова Н.И. Генетическая неоднородность популяции холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Астраханской области (1970–2002 годы) // Холера и патогенные для человека вибрионы: – Ростов н/Д, 2005. – Вып. 18. – С. 79–81.
6. Щелканова Е.Ю., Ерошенко Г.А., Смирнова Н.И. Вариабельность участка хромосомы, содержащего гены биосинтеза O139 антигена, у различных штаммов *Vibrio cholerae* O139 // Холера и патогенные для человека вибрионы: – Ростов н/Д, 2005. – Вып. 18. – С. 75–76.
7. Di Biase A.M., Tinari A., Pietrantonio A., Antonini G., Valenti P., Conte M.P. et al. Effect of bovine lactoferricin on enteropathogenic *Yersinia* adhesion and invasion in HEp-2 cells. *J. Med. Microbiol.* – 2004. – № 53. – P. 407–412.
8. WillerEda M., Lima Rde L. and Giugliano L.G. In vitro adhesion and invasion inhibition of *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* clinical strains by human milk proteins. *BMC Microbiol.* – 2004. – № 4. – P. 18–25.
3. Korshenko V.A., Cherepahina I.Ja. Rol lektinov v mehanizme realizacii antilaktoferrinovoј aktivnosti holernyh vibriонов // Pril. no. 44 k Ross. Zhur.gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. Materialy Jubilejnoj Dvadcatoj Obedinenoј Rossijskoј Gastroenterologicheskој nedeli. M., 2014. T. XIV. no. 5. pp. 100.
4. Podrojkina V.A., Balahnova V.V., Telesmanich N.R., Cherepahina I.Ja. Rol antilaktoferrinovoј aktivnosti v persistencii holernyh vibriонов // «ZN i SO». 2011. no. 6. pp. 46–48.
5. Toporkov A.V., Kulshan T.A., Lozovskij Ju.V., Smirnova N.I. Geneticheskaja neodnorodnost populjacii holernyh vibriонов Jel Tor, vydelennyh na territorii Astrahanskoј oblasti (1970–2002 gody) // Holera i patogennye dlja cheloveka vibriony: Rostov n/D, 2005. Vyp. 18. pp. 79–81.
6. Shhelkanova E.Ju., Eroshenko G.A., Smirnova N.I. Variabelnost uchastka hromosomy, sodержashhego geny biosinteza O139 antigena, u razlichnyh shtammov *Vibrio cholerae* O139 // Holera i patogennye dlja cheloveka vibriony: Rostov n/D, 2005. Vyp. 18. pp. 75–76.
7. Di Biase A.M., Tinari A., Pietrantonio A., Antonini G., Valenti P., Conte M.P. et al. Effect of bovine lactoferricin on enteropathogenic *Yersinia* adhesion and invasion in HEp-2 cells. *J. Med. Microbiol.* 2004. no. 53. pp. 407–412.
8. WillerEda M., Lima Rde L. and Giugliano L.G. In vitro adhesion and invasion inhibition of *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* clinical strains by human milk proteins. *BMC Microbiol.* 2004. no. 4. pp. 18–25.

References

Рецензенты:

Терентьев А.Н., д.м.н., с.н.с., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ, г. Ростов-на-Дону;

Кудрякова Т.А., д.м.н., с.н.с., ведущий научный сотрудник лаборатории бактериофагов ООИ, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616.586-002.3/4-036:[614.216617]

ГНОЙНЫЙ ИЛЕОПСОИТ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹Кочетов Г.П., ¹Балеев М.С., ²Митрофанова Н.Н., ²Мельников В.Л.¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
Нижегород, e-mail: mihaboks@mail.ru;²ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Целью исследования являлось выявление вероятных факторов, способствующих возникновению гнойного илеопсоита, оценка клинической значимости различных методов обследования и эффективности лечения гнойного илеопсоита. За период 2013–2014 гг. в хирургическом отделении ГЖДБ г. Нижний Новгород под нашим наблюдением находились пациенты с гнойным илеопсоитом. У всех наблюдаемых больных при поступлении и в динамике болезни проводилось клинико-анамнестическое, рутинное лабораторное и инструментальное обследование. Установлено, что факторами, способствующими возникновению илеопсоита могут являться травмы, переохлаждение, наличие иммунодепрессивного состояния, наличие хронических очагов инфекции. Для верификации диагноза «илеопсоит» необходимо применять комплексное исследование, включающее клинико-анамнестические данные, общеклинические и биохимические показатели, инструментальные методы, из которых самым информативным явилась компьютерная томография забрюшинного пространства, и результаты бактериологического анализа. Своевременная диагностика, основанная на правильной оценке анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволяет добиться хороших результатов в лечении довольно редкой и тяжелой патологии – гнойного илеопсоита.

Ключевые слова: гнойный илеопсоит, клиническая картина, клинико-лабораторные данные, гнойная полость

PURULENT ILIOPSOAS: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹Kochetov G.P., ¹Baleev M.S., ²Mitrofanova N.N., ²Melnikov V.L.¹HBO HPE «Nizhny Novgorod state medical Academy», Nizhny Novgorod, e-mail: mihaboks@mail.ru;²HBO HPE «The Penza state University», Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

The aim of the study was to identify possible factors contributing to the emergence of purulent iliopsoas, evaluation of clinical significance of the various methods of examination and treatment of purulent iliopsoas. For the period of 2013–2014 in the surgical Department GGDB Nizhny Novgorod under our observation of patients with purulent iliopsoas. All observed patients at admission and in the dynamics of the disease was conducted historical, clinical and routine laboratory and instrumental examination. It is found that the factors contributing to the emergence of repsoite can be trauma, hypothermia, the presence of immune status, presence of chronic foci of infection. To verify the diagnosis of iliopsoas need to apply a comprehensive study including clinical and anamnestic data, clinical and biochemical parameters, instrumental methods, of which the most informative was a CT scan of the retroperitoneal space, and the results of bacteriological analysis. Timely diagnosis based on correct assessment of anamnestic, clinical, laboratory and instrumental data, allows to achieve good results in the treatment of a rare and severe pathology – of purulent iliopsoas.

Keywords: purulent iliopsoas, clinical picture, clinical laboratory data, purulent cavity

Гнойный илеопсоит – одна из наиболее редких и трудно диагностируемых патологий в практике хирурга. Это связано с анатомическими особенностями расположения m. iliopsoas, а также ее малой доступностью для клинического обследования. Непосредственная близость мышцы к органам брюшной полости, забрюшинного пространства, поясничного нервного сплетения, сосудов и позвоночника может быть причиной диагностических ошибок в распознавании данного заболевания [5]. Гнойный илеопсоит – гнойное воспаление, локализованное в подвздошной ямке, а именно, в фасциальном футляре подвздошно-поясничной мышцы. Впервые это заболевание было описано Munter в 1881 году, который назвал его псоитом. Следует напомнить, что m. iliopsoas расположена в забрюшинном пространстве и состоит из двух мышц, m. psoas major и m. iliacus, и окружающей

их фасции. M. iliopsoas имеет богатое лимфо- и кровоснабжение, что может способствовать распространению инфекции [2, 8].

В вопросе патогенеза развития гнойного илеопсоита существуют несколько точек зрения. По данным некоторых авторов, лимфогенное распространение инфекции из первичных очагов вызывает воспаление лимфатических узлов, расположенных в толще m. iliopsoas, по типу гнойного лимфаденита. Возбудители инфекции в этом случае из гнойных ран, ссадин, фурункулов и др., расположенных на нижних конечностях, промежности, ягодицах, в паховых областях и нижней половине брюшной стенки. Инфекция может проникать также и гематогенным путем из соседних или отдаленных органов и гнойных очагов. Причиной первичного илеопсоита может быть травма (ушиб, ранение) с образованием в толще мышцы гематомы, дающей реак-

тивное воспаление. Способствовать развитию первичного илеопсоита могут разные заболевания, приводящие к состоянию иммунодефицита: сахарный диабет, почечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, наркомания, алкоголизм, длительный прием глюкокортикоидов [3]. Возможны контактное инфицирование мышцы и гнойные затеки в m. ileopsoas из смежных анатомических областей, например, при остеомиелите XI–XII ребер, крыла подвздошной кости, поперечных отростков и боковых поверхностей тел поясничных позвонков, при забрюшинно расположенном и воспаленном аппендиксе. Инфицирование забрюшинного пространства возникает при расплавлении фасциальных перегородок и затеков гноя из других клетчаточных пространств. Затек возможен при паранефрите, параколите, при гнойном боковом параметрите. В данном случае следует говорить о вторичном илеопсоите [2, 5]. Илеопсоит бывает серозным и гнойным. Серозное пропитывание интерстиция, как правило, завершается образованием мелких гнойников в толще мышцы. Кроме того, воспалительный процесс может протекать как локальное поражение сегментов мышцы с образованием ограниченных абсцессов и в редких случаях как септическая флегмона (самая тяжелая форма с молниеносным течением). Следует отметить, что гнойные скопления могут давать затеки: в полость таза, под паховую связку, прорываясь на бедро и ягодицу через запирательное и седалищное отверстие; в просвет толстой кишки или в свободную брюшную полость; в поддиафрагмальное пространство, субплевральное или в плевральную полость; на поясничную область [2, 3, 5].

Диагностика гнойных илиопсоитов затруднительна. На амбулаторном этапе преобладают диагнозы нейрогенного характера: радикулит, сакроилеит.

После комплексного обследования, включая даже компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) в стационаре почти у 30% больных дооперационный диагноз «гнойный паранефрит» или «флегмона забрюшинного пространства» [6, 7].

Цель исследования: выявление вероятных факторов, способствующих возникновению гнойного илеопсоита, оценка клинической значимости различных методов обследования и эффективности лечения гнойного илеопсоита.

Материалы и методы исследования

За период 2013–2014 гг. в хирургическом отделении ГЖДБ г. Нижнего Новгорода нами наблюдались 4 пациента с гнойным илеопсоитом в возрасте

от 24 до 66 лет, из которых 1 мужчина и 3 женщины. В 3 случаях процесс локализовался справа, левосторонняя локализация отмечена у 1 больного. У всех наблюдаемых больных при поступлении и в динамике болезни проводилось рутинное лабораторное обследование – клинический анализ крови и мочи, по показаниям – биохимическое исследование крови; проводился расчет лейкоцитарных индексов интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, индекса Соловьева-Боброва, ядерного индекса по Г.Д. Даштаянцу, индекса сдвига лейкоцитов крови, индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ, лейкоцитарного индекса, гематологического показателя интоксикации; рентгенологические исследования органов грудной клетки и брюшной полости, костей позвоночника, таза; ультразвуковое исследование и компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства; бактериологическое исследование крови и раневого отделяемого.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа анамнестических данных выявлено наличие травмы в анамнезе у 2 пациентов, указание на длительное местное переохлаждение у 1 человека. В 1 случае явных причин выявлено не было, однако у этой больной при исследовании обнаружены признаки, указывающие на наличие иммунодепрессивного состояния – пациентка страдала облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, ХАН 4 справа, отмечалось наличие сахарного диабета 2 типа (декомпенсированный, тяжелого течения, вторично инсулинзависимый), синдром диабетической стопы, гранулирующая рана правой стопы, гипертоническая болезнь 3 степени.

В результате бактериологического исследования раневого отделяемого у всех пациентов выявлено наличие ассоциаций *Staphylococcus aureus* с широким спектром условно-патогенных микроорганизмов.

При анализе рассматриваемых случаев подтверждается тезис о трудностях в диагностике илеопсоита. До госпитализации в НУЗ «Дорожная клиническая больница» правильный диагноз не был поставлен ни одному больному. Пациенты лечились амбулаторно либо в других стационарах с различными диагнозами: коксартроз, люмбаго, миозит грушевидной мышцы, сакроилеит, аппендикулярный инфильтрат, атеросклероз нижних конечностей. Госпитализация в хирургическое отделение была осуществлена в сроки от 5 до 17 суток с начала заболевания. В приемном отделении правильный предварительный диагноз был выставлен лишь одному больному.

Клиническая картина острого гнойного илеопсоита складывалась из общих и местных симптомов. У 2 пациентов наблюдались признаки выраженной интоксикации: гипертермия, озноб, тахикардия, слабость, голов-

ные боли. Среди местных признаков наиболее характерным (1 больной) являлся псоас-симптом (сгибательная контрактура бедра с резкой болезненностью при попытке разогнуть его). Пациенты предъявляли жалобы на боли в ягодичной области, тазобедренном суставе, крестцово-подвздошном сочленении.

У всех наблюдаемых нами больных отмечены клинико-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, токсическая зернистость нейтрофилов, увеличение СОЭ, тенденция к снижению гемоглобина, повышение содержания в крови маркеров воспаления (СРБ, РФ, АСЛ-О).

Из дополнительных методов обследования самым информативным явилась компьютерная томография забрюшинного пространства, при которой во всех случаях было выявлено утолщение подвздошной и (или) поясничной мышцы с диффузным либо ограниченным скоплением жидкости в ее структуре. У одной пациентки в возрасте 20 лет при МР-томографии органов малого таза подвздошной области справа, между крылом подвздошной кости и подвздошно-поясничной мышцей определяется объемное образование с довольно ровными четкими контурами, с неоднородным гиперинтенсивным МР сигналом по T1 и T2-ВИ, размерами 40 (поперечный) x 24 (передне-задний) x 82 (вертикальный) мм, с объемным воздействием на окружающие структуры в виде смещения подвздошно-поясничной мышцы кпереди. Заключение: была диагностирована редкая форма илеопсоита – Флегмона Бро.

После подтверждения диагноза гнойного илеопсоита всем больным проводилось хирургическое лечение. В тот же день прооперированы 3 пациента из 4, в 1 случае на хирургическое вмешательство осуществлялось на 3 сутки (в связи с уточнением диагноза). Из традиционного доступа Кромпфна-Пирогова производилось внебрюшинное вскрытие гнойника и его дренирование с последующим промыванием гнойной полости растворами антисептиков.

У пациентки с осложненным анамнезом наблюдалось развитие сепсиса. Во всех случаях исход благоприятный. Продолжительность госпитализации составила в среднем 27 койко-дней.

Выводы

Факторами, способствующими возникновению илеопсоита могут являться травмы, переохлаждение, наличие иммунодепрессивного состояния, наличие хронических очагов инфекции.

Для верификации диагноза «илеопсоит» необходимо применять комплексное исследование,

включающее клинико-anamnestические данные, общеклинические и биохимические показатели, инструментальные методы и результаты бактериологического анализа.

Своевременная диагностика, основанная на правильной оценке анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволяет добиться хороших результатов в лечении довольно редкой и тяжелой патологии – гнойного илеопсоита.

Список литературы

1. Брюханов В.П., Цивьян А.Л. Диагностика и лечение гнойного илеопсоита. Вестник хирургии. – 1992. – № 1–3. – С. 180–182.
2. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. – М.: БИНОМ, 2000. – 704 с.
3. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. – М.: Медицина, 1997. – 383 с.
4. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Влияние избыточной массы тела и дислипидемии как факторов риска развития атеросклероза у пациентов лечебно-профилактических учреждений Приволжского федерального округа // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 4 (24). – С. 36–45.
5. Соловьев А.А. Случаи гнойных илеопсоитов у военнослужащих // Вестник хирургии. – 2008. – № 1. – С. 100–104.
6. Стручков В.И., Гостищев В.К. Руководство по гнойной хирургии. – М.: Медицина, 1984. – 181 с.
7. Субботин В.М., Токарев М.В., Давидов М.И. Хирургическое лечение гнойного илеопсоита // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 112–115.
8. Шпизель Р.С., Яремчук А.Я. Острые воспалительные заболевания забрюшинного пространства. – Киев, Здоров'я, 1985. – 128 с.

References

1. Brjuhanov V.P., Civjan A.L. Diagnostika i lechenie gnojnogo iliopsoita. Vestnik hirurgii. 1992. no. 1–3. pp. 180–182.
2. Vojno-Jaseneckij V.F. Ocherki gnojnoj hirurgii. M.: BINOM, 2000. 704 p.
3. Gostishhev V.K. Operativnaja gnojnaja hirurgija. M.: Medicina, 1997. 383 p.
4. Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Melnikov V.L. Vlijanie izbytochnoj massy tela i dislipidemii kak faktorov riska razvitiya ateroskleroza u pacientov lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij Privolzhskogo federalnogo okruga // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2014. no. 4 (24). pp. 36–45.
5. Solovjev A.A. Sluchai gnojnyh ileopsoitov u voennosluzhashchih // Vestnik hirurgii. 2008. no. 1. pp. 100–104.
6. Struchkov V.I., Gostishhev V.K. Rukovodstvo po gnojnoj hirurgii. M.: Medicina, 1984. 181 p.
7. Subbotin V.M., Tokarev M.V., Davidov M.I. Hirurgicheskoe lechenie gnojnogo iliopsoita // Medicinskij almanah. 2012. no. 1. pp. 112–115.
8. Shpizel R.S., Jaremchuk A.Ja. Ostrie vospalitelnye zabolevanija zabrjushinnogo prostranstva. Kiev, Zdorovja, 1985. 128 p.

Рецензенты:

Рахматуллин Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Внутренние болезни» Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Микуляк Н.И., д.м.н., заведующий кафедрой «Физиология человека» Пензенского государственного университета, г. Пенза.

УДК 61

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кривошеков Е.П., Боклин А.А., Ельшин Е.Б., Дмитриева И.А.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Самара, e-mail: irengimel@mail.ru;*

ГБУЗ Самарской области «Городская больница № 8», Самара

Исследование проведено на базе отделения гнойной хирургии городской больницы № 8, включены 20 пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2-го типа, после малых ампутаций. Среди больных – женщин было 18 (90%). Длительность заболевания сахарным диабетом от 8 до 15 лет. Пациенты принимали таблетированные сахароснижающие препараты от 5 до 15 лет. От начала появления гнойно-некротических осложнений на стопах на фоне синдрома диабетической стопы до обращения в стационар прошло в среднем 11,8 суток, причем 19 (95%) больных лечились амбулаторно без клинического эффекта под наблюдением хирурга поликлиники в течение 3–13 суток. В первой основной группе (10 человек) пациенты получали базисную терапию. Во 2 группе (10 человек) – проводился комплексный метод лечения. Метод комплексного лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы после проведения малых ампутаций продемонстрировал достоверную хорошую эффективность и переносимость.

Ключевые слова: диабетическая стопа, гнойно-некротические осложнения

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PURULENT-NECROTIC FORMS OF DIABETIC FOOT

Krivoshhekov E.P., Boklin A.A., Elshin E.B., Dmitrieva I.A.

*Medical University «Samara State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation,
Samara, e-mail: irengimel@mail.ru;*

GBUZ Samara region «City Hospital № 8», Samara

Researches conducted on the basis of the department of purulent surgery «City Hospital № 8», included 20 patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome and diabetes mellitus type 2, after the small amputations. Among patients – women was 18 (90%). Duration of diabetes from 8 to 15 years. Patients were tableted hypoglycemic agents from 5 to 15 years. From the onset of necrotic complications of the feet on the background of diabetic foot before going to the hospital took an average of 11.8 days, with 19 (95%) patients were treated on an outpatient basis without clinical effect under the supervision of the surgeon's clinic for 3–13 days. The first main group (10 patients), patients received standard treatment. In group 2 (10 people) – Conduct a comprehensive treatment. Method of complex treatment of necrotic forms of diabetic foot amputations after the small demonstrated reliable good efficacy and tolerability.

Keywords: diabetic foot, necrotic complications

Актуальность проблемы заключается в том, что в стационарах с отделениями гнойной хирургии ежедневно приходится решать вопрос по тактике и методам лечения ран диабетической стопы после малых ампутаций по поводу гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы.

Длительность лечения пациентов с осложненными формами диабетической стопы в большой степени зависит от фермента гепариназы анаэробных неклостридиальных бактерий. Под действием жизнедеятельности анаэробных бактерий происходит патологическое тромбообразование в микроциркуляторном русле вследствие значительного снижения вязкости крови. Уменьшение периферического кровообращения приводит к прогрессии гнойно-некротического процесса, что ведет к распространению его по стопе, формированию вторичных некрозов. А недостаточно полное

и своевременное, т.е. некачественное удаление раневого экссудата приводит к замедлению регенеративных процессов в ране и удлинению сроков лечения больных.

Цель исследования

Изучение эффективности способа комплексного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования

Исследование носило сравнительный характер, включало 20 пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2-го типа, после малых ампутаций.

Все больные страдали инсулиннезависимым сахарным диабетом 2 типа. Длительность заболевания сахарным диабетом – от 8 до 15 лет. В среднем – 10,2 года. Пациенты принимали таблетированные сахароснижающие препараты от 5 до 15 лет, в среднем – 8,7 года. Средний возраст пациентов соста-

вил 62,0 + 2,8 года. Среди больных – женщин было 18(90%). От начала появления гнойно-некротических осложнений на стопах на фоне синдрома диабетической стопы до обращения в стационар прошло в среднем 11,8 суток, причем 19 (95 %) больных лечились амбулаторно без клинического эффекта под наблюдением хирурга поликлиники в течение 3–13 суток.

Пациенты были разделены на две группы.

В первой основной группе (10 человек) пациенты получали базисную терапию, включающую антибиотики, анальгетики, перевязки с водорастворимыми антисептиками. Кроме этого, все больные получали необходимую терапию по программе лечения пациента с осложненными формами диабетической стопы.

Во второй группе сравнения (10 больных), помимо базисных препаратов (антибиотики, анальгетики, терапия по программе лечения пациента с осложненными формами диабетической стопы), назначали курс урокиназы, сулодексида (Весел Дуэ Ф), алпростадил (ВАП 20) внутривенно капельно и венотоник Антистакс, а рану после малой ампутации стопы лечили дополнительно местно с помощью аппарата отрицательного давления Suprasorb CNP P1 (Германия) фирмы Lohmann Rauscher international GmbH Co. Лечение проводили в 2 этапа.

Лечение урокиназой проводили только в первом этапе следующим образом – 500000 ЕД внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно. Урокиназа обладает фибринолитическими свойствами, является прямым активатором фибринолизина (плазмина). Активирует глюпрофибринолизин и лизпрофибринолизин, превращая их в фибринолизин, вызывающий ферментативное разрушение фибрина. Лизирует тромб снаружи и изнутри. Продукты распада фибриногена затем блокируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижают вязкость крови. Курс лечения составил – 7 внутривенных инфузий.

Весел Дуэ Ф на первом этапе лечения вводили по 600 ЛЕ внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора ежедневно. Курс лечения составил 7 внутривенных инфузий. А на втором этапе лечения Весел Дуэ Ф назначали по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в сутки между приемами пищи. Второй этап был продолжительностью 7 суток. Вессел Дуэ Ф обладает антитромботическим и ангиопротекторным действием. Эффективность применения препарата при диабетической стопе определяется способностью его уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума. Механизм ангиопротекторного действия связан с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов, восстановление и нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов.

Для скорейшего уменьшения послеоперационного отека и нормализации венозного оттока и тонуса венозной стенки, в комплексное лечение был включен венотоник Антистакс, по 2 капсулы утром за 30–40 минут до еды ежедневно на первом и втором этапе лечения.

Метод применения аппарата Suprasorb CNP P1 заключался в следующем: на первом этапе на рану стопы в результате гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы – после выполнения малой ампутации и тщательной некрэктомии укладывают антимикробную повязку Kerlix (повязка

пропитана полигексаметилен бигуанидом, который эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов). При необходимости подрезают повязку по размеру раны. Укладывают плоский раневой дренаж (Софт Дрейн) на дно раны поверх уложенного ранее слоя антимикробной повязки по всей длине раны. Поверх дренажа укладывают еще один или несколько слоев антимикробной повязки Kerlix до уровня кожи или несколько выше. Герметизируют рану липкой пленкой. Для этого необходим кусок липкой пленки Супрасорб F наклеивают на повязку с запасом, захватив неповрежденную кожу. (Пленка Супрасорб F газо- и паронепроницаема и не вызывает опрелости кожи, защищает рану от вторичной инфекции.) Для герметизации области выхода дренажа наружу складывают липкую пленку Супрасорб F в два слоя клейким слоем наружу. Один слой – к коже под дренажной трубкой, второй слой – наружу. Дополнительно герметизируют повязку путем сжатия пальцами пленки Супрасорба F вокруг трубки дренажа. Затем полностью герметизируют повязку, наклеив на свободный наружный клейкий слой и на саму повязку дополнительный кусочек липкой пленки Супрасорба F внахлест. Далее присоединяют дренажную трубку к коннектору Suprasorb CNP P1 и создают необходимое отрицательное давление в ране в 80 мм рт. ст., которое поддерживают круглосуточно в течение 7 суток. На втором этапе лечения на протяжении 7 суток продолжают активную круглосуточную вакуум-аспирацию аппаратом Suprasorb CNP P1 с изменением отрицательного давления от 10 до 80 мм рт. ст. в течение дня, ежедневно уменьшая давление над раной на 10 мм.рт.ст. Это пациент может уже проводить вполне самостоятельно. Метод создания отрицательного давления с помощью системы аппарата Suprasorb CNP P1 способствовал полному и своевременному удалению раневого экссудата. За счет этого исключалось прогрессирование гнойно-некротического процесса, дальнейшее распространение его по стопе, формирование вторичных некрозов. В результате местного лечения аппаратом Suprasorb CNP P1 стойко уменьшались воспалительно-дегенеративные изменения в ране и происходило ускорение регенераторных процессов после оперативного лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. Отмечался стойкий переход раневого процесса во вторую фазу. Кроме того, исключались ежедневные затраты на перевязочный материал и перевязочные средства.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность проведенного лечения определяли по выраженности субъективных симптомов у пациентов, характеру и количеству раневого отделяемого, по характеру изменения цитограммы с раневой поверхности – до начала комплексного метода лечения, в процессе его проведения и после окончания лечения. Цитологическое исследование раны проводили на 1, 7 и 14 сутки после резекции стопы.

У всех пациентов первой группы (п.10–100%) болевой синдром, чувство тяжести в ногах, выраженный отек и гиперемия сохранялись до 9–10 суток.

У 10 (100%) человек второй группы – в результате проведения комплексного лечения – болевой синдром полностью купировался в стопах уже на 5 сутки, что явилось основанием для полной отмены анальгетиков. Также на 5 сутки от начала лечения значительно снизилось чувство тяжести в ногах, исчезал отёк, значительно уменьшалась гиперемия стопы.

У 9 больных (90%) в первой группе сохранялось обильное количество и характер раневого отделяемого до 18–20 суток.

У всех пациентов второй группы (n.10–100%) уже на 7–10 сутки отмечалось значительное уменьшение количества раневого отделяемого.

Стойкий переход раневого процесса во вторую фазу отмечен у всех человек (n.10–100%) первой группы в среднем на 21 сутки, а во второй группе – также у всех больных (n.10–100%), но уже на 10 день от начала лечения.

В первой группе больных количество повторных некрэктомий составило в среднем 2,8. А у пациентов 2 группы – их не понадобилось.

Воспалительный тип цитограммы у пациентов первой группы уменьшился лишь на 11,8 + 1,6%, это произошло на 14 сутки. А во второй группе – снизился на 88,9 + 1,2%. При этом значительное уменьшение воспалительного типа цитограмм (5 человек – 50%) было отмечено уже на 7 день после операции.

Воспалительно-дегенеративный тип цитограммы в первой группе пациентов уменьшился на 10,6 + 1,2%, на 14 сутки. А во второй группе – снизился на 86,6 + 1,3%. Это было отмечено уже на 7 сутки после малой ампутации стопы по поводу гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы.

На 14 сутки от начала лечения был отмечен регенераторный тип цитограммы только у 2 больных первой группы (20%). В то же время – это было установлено у всех пациентов (n.10–100%) во второй группе. А у 2-х пациентов второй группы (20%) регенеративный тип цитограммы отмечен уже на 7 сутки.

На фоне применения урокиназы, ВАП 20 и Весел Дуэ Ф во второй группе пациентов кровотечений из раны, которые потребовали бы каких либо дополнительных лечебных мероприятий, не было. Снятия аппарата Suprasorb CNP P1 ни в одном случае при лечении пациентов второй группы не потребовалось.

Клинические примеры (взяты из патента).

Больная К. 61 года поступила с жалобами на боли, отек, гиперемия левой стопы,

наличие некрозов 2-3-4-5 пальцев стопы. У нее имелся инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа в течение 8 лет. Таблетированные сахароснижающие препараты принимала 6 лет – диабетон МВ по 1–2 таблетки утром. Длительность от начала проявления гнойно-некротических осложнений диабетической стопы до поступления в стационар – 12 суток. В день поступления выполнена ампутация 2-3-4-5 пальцев стопы с резекцией головок плюсневых костей. Далее – наряду с базисными препаратами (анальгетики, антибиотики) был назначен курс Урокиназы, сулодексида (Весел Дуэ Ф), алпростадил (ВАП 20) и Антистакс в капсулах, в комплексе с местным лечением раны с помощью отрицательного давления аппаратом Suprasorb CNP P1. Лечение урокиназой включало введение 500000 ЕД внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно. Весел Дуэ Ф вводили по 600 ЛЕ внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора ежедневно. ВАП 20 (алпростадил) вводили ежедневно по 40 мкг внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора. Назначили Антистакс по 2 капсулы утром за 30–40 минут до еды, ежедневно. *Одновременно применили аппарат Suprasorb CNP P1 для создания отрицательного давления над раной, для чего сразу после ампутации пальцев и резекции головок плюсневых костей, провели тщательную некрэктомию, и на рану стопы наложили антимикробную повязку Kerlix. Уложили плоский раневой дренаж (Софт Дрейн) на дно раны поверх уложенного ранее слоя антимикробной повязки по всей длине раны. Поверх дренажа уложили еще один слой антимикробной повязки Kerlix несколько выше уровня кожи. Герметизировали рану липкой пленкой Супрасорб F. Герметизировали при этом и область выхода дренажа наружу – также липкой пленкой Супрасорб F в два слоя. Затем полностью герметизировали повязку дополнительным куском липкой пленки Супрасорб F внахлест. Далее прикрепили порт аспиратора аппарата Suprasorb SNP P1 и создавали давление в 80 мм рт. ст. круглосуточно. Курс данного лечения составил 7 суток. Вторым этапом данного комплексного лечения этой пациентки продолжали активную круглосуточную вакуум-аспирацию аппаратом Suprasorb CNP P1 (Германия) фирмы Lohmann Rauscher international GmbH Co, путем изменения отрицательного давления в ране от 10 до 80 мм рт. ст. в течение дня в сочетании с приемом Весел Дуэ Ф и Антистакса в капсулах в течение еще 7 суток; Весел Дуэ Ф назначали по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в сутки между приемами*

пищи; Антистакс назначали по 2 капсулы утром за 30–40 минут до еды, ежедневно.

Результаты и эффективность проведенного лечения определяли по оценке субъективных симптомов и изменению цитограммы до начала и после проведенного лечения. *Цитологическое исследование ран проводили на 1, 7 и 14 сутки после операции.* По окончании курса лечения данным способом болевой синдром полностью купировался в стопе на 5 сутки вместе со значительным уменьшением количества раневого отделяемого, значительно снизилось чувство тяжести в ногах, исчез отёк. *Воспалительный тип цитограммы уменьшился на 7 сутки. Воспалительно-дегенеративный тип цитограммы уменьшился на 7 сутки.* На 14 сутки от начала лечения был отмечен регенераторный тип цитограммы. Стойкий переход раневого процесса во вторую фазу отмечен уже на 7 сутки от начала лечения. Повторных некрэктомий не потребовалось. Кровотечения из раны, которое потребовало бы каких либо дополнительных лечебных мероприятий, на фоне применения данного способа комплексного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы, не было. Снятия аппарата Suprasorb CNP P1 на протяжении данного курса лечения не потребовалось. Пациентка выписана на 15 сутки. Осмотрена через 30 суток, 1,5; 2; 3; 6 месяцев – рецидива нет, жалоб не предъявляет.

Больная С., 53 года, с диагнозом – инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа в течение 10 лет, поступила с жалобами на выраженные боли в стопе, боли и отек, гиперемия 1 и 2 пальцев правой стопы, наличие некрозов 1 и 2 пальцев стопы. Сахароснижающие препараты принимала 5 лет – манинил 3,5 по 1 таблетке 2 раза в день. 20 суток назад поранила стопу. Сначала не обращалась, лечилась йодом. Далее – лечилась амбулаторно в поликлинике в течение недели – анальгетики, перевязки с фурациллином, принимала ципролет. В результате увеличения болей в стопе, отека, появления некрозов 1 и 2 пальцев стопы, направлена в стационар. В день поступления – выполнена ампутация 1 и 2 пальцев стопы с резекцией головок плюсневых костей. Далее – проводилась базисная терапия – анальгетики, цефтриаксон с метронидазолом, перевязки с водорастворимыми антисептиками, получала терапию по программе лечения пациента с осложненными формами диабетической стопы. На 7 сутки – боли и отек, выраженная гиперемия сохраняются, обильное раневое отделяемое. На 3 и 7 сутки – дважды проводилась повторная некрэктомия. Преобладает

воспалительно-дегенеративный тип цитограммы. Регенеративный тип цитограммы отсутствует. Решено поменять методику лечения. Назначили курс урокиназы, сулодексида (Весел Дуэ Ф), алпростадил (ВАП 20) и Антистакс в капсулах, в комплексе с местным лечением раны с помощью отрицательного давления аппаратом Suprasorb CNP P1. Лечение урокиназой включало 500000 ЕД внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора ежедневно. Весел Дуэ Ф вводился по 600 ЛЕ внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора ежедневно. ВАП 20 (алпростадил) вводился ежедневно по 40 мкг внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора. Назначили Антистакс по 2 капсулы утром за 30–40 минут до еды ежедневно. Курс данного лечения составил 7 суток. Вторым этапом данного лечения пациентки продолжали активную круглосуточную вакуум-аспирацию аппаратом Suprasorb CNP P1 путем изменения отрицательного давления в ране от 10 до 80 мм рт. ст. в течение дня в сочетании с приемом Весел Дуэ Ф и Антистакса в капсулах в течение еще 7 суток; Весел Дуэ Ф назначали по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в сутки между приемами пищи; Антистакс назначали по 2 капсулы утром за 30–40 минут до еды ежедневно.

В результате проведенного данного способа комплексного лечения болевой синдром полностью купировался в стопе на 5 сутки, значительно снизилось чувство тяжести в ногах, исчез отёк. *Воспалительный тип цитограммы уменьшился на 7 сутки. Воспалительно-дегенеративный тип цитограммы уменьшился на 7 сутки.* На 14 сутки от начала комплексного лечения был отмечен регенераторный тип цитограммы. Стойкий переход раневого процесса во вторую фазу отмечен уже на 7 сутки от начала лечения. Дополнительных некрэктомий не было. Кровотечения из раны на фоне применения данного способа комплексного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы – не было. Снятия аппарата Suprasorb CNP P1 на протяжении данного курса лечения не потребовалось. Пациентка выписана на 21 сутки. Осмотрена через 30 суток, 1,5; 2; 3; 6 месяцев – рецидива нет, жалоб не предъявляет, здорова, приступила к прежней работе.

Заключение

На основании клинического опыта, данных объективного исследования, оценки субъективных симптомов у пациентов – метод комплексного лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы после проведения малых ампутаций

продемонстрировал достоверную хорошую эффективность и переносимость.

Доказано, что комплексный способ лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы достоверно способствует более длительному сохранению достигнутого лечебного эффекта – за счет ускорения и более полного очищения раны от патологического экссудата, и повышению регенеративной активности тканей стопы за счет подавления активности возбудителя гнойно-некротического процесса и восстановления микроциркуляции пораженных тканей.

Субъективное улучшение состояния пациентов (более быстрое купирование болевого синдрома, снижение чувства тяжести, купирование отека и гиперемии), выраженная объективная положительная динамика раневого процесса (более скорое уменьшение и улучшение характера раневого отделяемого, более быстрый стойкий ранний переход раневого процесса во вторую фазу, уменьшение воспалительного типа цитограммы и значительное уменьшение воспалительно-дегенеративного типа цитограммы в ране, более раннее появление регенеративного процесса в ране), отсутствие необходимости повторных некрэтомий, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде – свидетельствует о целесообразности использования урокиназы, ВАП 20, Весел Дуэ Ф и Антистакса в сочетании с местным лечением раны с использованием аппарата Suprasorb CNP P1 в комплексе лечения ран диабетической стопы после малых ампутаций, так как это позволяет значительно улучшить результаты лечения и сократить сроки госпитализации у данной категории больных.

Предлагаемый метод комплексного хирургического лечения пациентов после малых ампутаций по поводу гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы возможно использовать в медицинских учреждениях, имеющих отделения гнойной хирургии.

Список литературы

1. Бабажданов Б.Д., Матмуротов К.Ж., Бабабеков А.Р., Сапаева Ш.Б. Особенности поражения периферического артериального русла на фоне сахарного диабета // *Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология. 111 Международный медицинский форум.* – Челябинск, 2014. – С. 43–45.
2. Кривошеков Е.П., Боклин А.А., Дмитриева И.А., Наумова Е.В. Консервативное лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета в дневном стационаре // *Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. 5 Всероссийская научно-практическая конференция.* – Казань, 2013. – С. 125–126.
3. Кривошеков Е.П., Романов В.Е., Дмитриева И.А., Наумова Е.В. Лечение хронической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета в дневном стационаре // *Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца, Интервенционная кардиология. III Международный медицинский научно-практический форум, посвященный 70-летию ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.* – Челябинск, 2014. – С. 60–61.
4. Орлов А.Г., Липин А.Н. Комплексное лечение гнойных осложнений синдрома диабетической стопы с применением вак-терапии // *Рана и раневая инфекция. Материалы научно-практической конференции.* – Казань, 2013. – С. 30–32.
5. Krivoshchekov E., Boklin A., Dmitrieva I. Vakum therapy after minor amputations of diabetic foot // 23 Conference of the European Wound Management Association EWMA 2013. Copenhagen Denmark. 2013. – P. 465.
1. Babazhdanov B.D., Matmurotov K.Zh., Bababekov A.R., Sapaeva Sh.B. Osobennosti porazheniya perifericheskogo arterialnogo rusla na fone saharnogo diabeta // *Angiologiya: innovacionnye tehnologii v diagnostike i lechenii zabolevanij s osudov i serdca. Intervencionnaja kardiologija. 111 Mezhdunarodnyj medicinskij forum. Cheljabinsk, 2014. pp. 43–45.*
2. Krivoshchekov E.P., Boklin A.A., Dmitrieva I.A., Naumova E.V. Konservativnoe lechenie bolnyh s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej na fone saharnogo diabeta v dnevnom stacionare // *Aktualnye voprosy diagnostiki, lechenija i profilaktiki sindroma diabeticheskoy stopy. 5 Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija. Kazan, 2013. pp. 125–126.*
3. Krivoshchekov E.P., Romanov V.E., Dmitrieva I.A., Naumova E.V. Lechenie hronicheskoy ishemii nizhnih konechnostej na fone saharnogo diabeta v dnevnom stacionare // *Angiologiya: innovacionnye tehnologii v diagnostike i lechenii zabolevanij s osudov i serdca. Intervencionnaja kardiologija. III Mezhdunarodnyj medicinskij nauchno-prakticheskij forum posvjashhenyj 70-letiju GBOU VPO JuUGMU Minzdrava Rossii. Cheljabinsk, 2014. pp. 60–61.*
4. Orlov A.G., Lipin A.N. Kompleksnoe lechenie gnojnyh oslozhenij sindroma diabeticheskoy stopy s primeneniem vak-terapii // *Rana i ranevaja infekcija. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii. Kazan, 2013. pp. 30–32.*
5. Krivoshchekov E., Boklin A., Dmitrieva I. Vakum therapy after minor amputations of diabetic foot // 23 Conference of the European Wound Management Association EWMA 2013. Copenhagen Denmark. 2013. pp. 465.

Реценденты:

Иванов С.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии ИПО Самарского государственного медицинского университета, врач-хирург СОКБ им М.И. Калинина, г. Самара;

Григорьев С.Г., д.м.н., профессор, консультант-хирург ГБУЗ Самарской области «Городская больница № 8» г. Самара.

УДК 617.55-007.43

СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ПЛАСТИКЕ ПУПОЧНЫХ И ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Кривошёков Е.П., Григорьев С.Г., Молчанов М.А., Григорьева Т.С.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ России,
Самара, e-mail: walker02@mail.ru

В статье рассмотрен способ выполнения внутрибрюшинной пластики пупочных и вентральных грыж, его технические особенности, а также оценка результатов выполнения предложенного способа, сравнение его с ранее предложенными классическими методами выполнения герниопластики. Операция без мобилизации и удаления грыжевого мешка позволяет исключить лишнюю травматизацию тканей, а следовательно, снижает количество послеоперационных осложнений. Вскрывался только верхний полюс грыжевого мешка, который служил входом в брюшную полость. Внутрибрюшинную протезирующую пластику проводили изнутри грыжевого мешка. Применение внутрибрюшинной пластики давало возможность проведения операций из разрезов меньшей длины. При выборе доступа длину его определяли не по величине грыжевого мешка, а по размерам грыжевых ворот и в соответствии с ними. Операция через полость грыжевого мешка создавала вполне комфортные условия для выполнения внутрибрюшинной пластики из разреза, соответствующего размерам грыжевых ворот. При выполнении пластики не допускали контакта эндопротеза с подкожной клетчаткой. После фиксации эндопротеза над ним сшивали листки сохраненного грыжевого мешка. При этом брюшинную поверхность грыжевого мешка деэпителизировали и создавали плотное прилегание деэпителизированной брюшины к поверхности имплантата. Это имело значение для профилактики раневых осложнений. Внутрибрюшинная пластика позволила проводить операции без удаления грыжевого мешка, исключения травматичной его мобилизации, широкой диссекции подкожной клетчатки и уменьшения величины хирургических доступов.

Ключевые слова: вентральные грыжи, интраперитонеальная пластика, травматичность операции

A METHOD FOR REDUCING INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL INJURY AND PLASTIC UMBILICAL HERNIAS

Krivoshejkov E.P., Grigorev S.G., Molchanov M.A., Grigoreva T.S.

Medical University «Samara State Medical University» Ministry of Health of Russia,
Samara, e-mail: walker02@mail.ru

The article describes a method for performing intraperitoneal plastic umbilical and ventral hernias, its technical features, as well as evaluation of the performance of the proposed method, comparing it to previously proposed methods klassicheskimi perform hernia repair. Operation without the mobilization and removal of the hernia sac eliminates unnecessary trauma to the tissues, and thus reduces the number of postoperative complications. We reveal only the upper pole of the hernia sac, which serves as the entrance into the abdominal cavity. Intraperitoneal prosthetic plasty was performed inside the hernia sac. Intraperitoneal application of plastics enabled operations of the cuts at length. When you access its length is determined not by the value of the hernia sac and the size hernial ring and in accordance with them. Operation via the hernia sac cavity created quite a comfortable environment for the implementation of intraperitoneal plastic section corresponding to the size hernial ring. When the plastic endoprosthesis Avoid contact with subcutaneous fat. After fixation, the prosthesis over it sewed sheets stored hernia sac. In this case, the peritoneal surface of the hernia sac deepitelizirovali and created a dense presentation deepitelizirovannoy ventral to the surface of the implant. It was important for the prevention of wound complications. Intraperitoneal plastic allowed to conduct operations without removing the hernia sac, its exclusion traumatic mobilization wide dissection of the subcutaneous tissue and reduce the amount of surgical approaches.

Keywords: ventral hernia, intraperitoneal plastic, trauma surgery

Актуальность. Вмешательства при послеоперационных грыжах сопровождаются значительной интраоперационной травмой. Проводят апоневротическую, ретромускулярную и интраперитонеальную виды пластики. Апоневротическая и ретромускулярная пластика сопровождается широкими разрезами, значительной диссекцией тканей, дополнительным рассечением апоневроза (Тимошин А.Д. с соавт., 2003, Белоконев В.И. с соавт., 2005). Это предполагает высокую травматичность вмешательств. Каждый из способов герниопластик имеет свои особенности. Интраперитонеальный

подход к пластике создает условия проведения вмешательств со снижением операционной травмы.

Цель исследования

Изучить эффективность способов снижения травмы при интраперитонеальной протезирующей пластике вентральных грыж.

За период с 2009 по 2014 годы оперировано 96 больных с вентральными послеоперационными грыжами. Из них грыжи срединной локализации диагностированы у 71 человека. Для клинической характеристики грыж использовали классификацию

Shevrel-Rath (1999). Грыжи MW-1 обнаружены у 13 больных, MW-2 – у 22 пациентов, MW-3 – у 21 человека, грыжи MW-4 – у 15 больных. Размеры дефекта составили от 10 см² до 855 см². Рецидивных грыж было 15. Мужчины составили 32 больных, женщины – 39 человек. Возраст пациентов колебался от 19 до 77 лет.

Согласно разработанной технике операцию проводили без удаления грыжевого мешка. Это снижало травматичность вмешательства. Мобилизация грыжевого мешка сопровождается хирургическими действиями в рубцово изменённых тканях, широкой отслойкой подкожной клетчатки, повреждением лимфатических коллекторов, кровоточивостью тканей. При ушивании раны образуются «мёртвые пространства», длительно сохраняется лимфоррея, скопление жидкости в ране, возникает риск развития осложнений. Подготовка к пластике сопровождается освобождением апоневроза от подкожной клетчатки на 5–6 см в каждую сторону и широким рассечением апоневроза. Величина кожного разреза обычно превышает размеры грыжевого мешка (Тимошин А.Д. с соавт., 2003).

Операция без мобилизации и удаления грыжевого мешка позволяла исключить этот травматичный этап из хода вмешательства. Вскрывали только верхний полюс грыжевого мешка, который служил входом в брюшную полость. Внутривнутрибрюшинную протезирующую пластику проводили изнутри грыжевого мешка П-образными швами.

Применение внутрибрюшинной пластики давало возможность проведения операций из разрезов меньшей длины. При выборе доступа длину его определяли не по величине грыжевого мешка, который может быть намного больше грыжевых ворот, а по размерам грыжевых ворот и в соответствии с ними. Операция через полость грыжевого мешка создавала вполне комфортные условия для выполнения внутрибрюшинной пластики из разреза, соответствующего размерам грыжевых ворот. Такие ориентиры существенно уменьшали длину разреза, делая его более экономным.

В том числе применяли переменный доступ. Его использовали у больных с большими грыжевыми дефектами и незначительными избытками мягких тканей, не требующими иссечения. Делали два небольших разреза, из которых выполняли весь объём вмешательства. Через один из разрезов вводили имплантат и фиксировали его со стороны брюшной полости П-образными швами. Затем имплантат внутри брюшной полости перемещали и фиксировали через аперттуру другого разреза.

Смещаемость мягких тканей позволяла провести тоннелизацию имплантата и его поэтапную фиксацию под визуальным контролем. Такая техника была реализована у 8 больных с грыжами MW-4 и с незначительным избытком кожно-жировых тканей, не требующих их иссечения.

Удаление избытков мягких тканей у больных с большими грыжами проводили по заранее намеченным реперным линиям. Применяли бимануальное сведение противоположных сторон грыжевого мешка до их соприкосновения. Образованная складка соответствовала площади и объёму удаляемых тканей. Точки соприкосновения отмечали со стороны кожи грыжевого мешка, и они служили ориентиром для разрезов.

В дополнение к этому приему использовали среднюю линию живота, нанесенную ранее. Грыжевой мешок без значительного натяжения смещали в латеральную сторону и у основания грыжевого мешка на коже проводили линию, совпадающую со средней линией брюшной стенки. Затем, грыжевой мешок смещали в противоположную сторону и также отмечали среднюю линию на коже отведенного грыжевого мешка. Между этими линиями находилась искомая удаляемая часть мягких тканей. При иссечении их избытков края раны соответствовали средней линии и находились в состоянии адекватного сопоставления.

Кроме того, измеряли ширину передней брюшной стенки. Сантиметровой лентой охватывали брюшную стенку от задне-подмышечной линии с одной стороны до такой же линии с другой стороны. Несколько измерений проводили вне зоны грыжевого мешка. Полученную длину делили пополам. Она означала расстояние от задне-подмышечной линии до средней линии брюшной стенки. Эту половину расстояния откладывали на уровне грыжевого мешка, содержащего избыток тканей. От задне-подмышечной линии укладывали сантиметровую ленту, заходя на сторону грыжевого мешка и делая отметки на коже. Они соответствовали средней линии живота. Такие же отметки делали на противоположной стороне грыжевого мешка. После иссечения края раны совпадали со средней линией живота и при сшивании не испытывали натяжения. Измерения проводили в положении стоя и лежа.

По намеченным линиям единым блоком отсекали кожу, подкожную клетчатку и избытки грыжевого мешка. Предусматривали, чтобы противоположные стороны раны находились в состоянии адекватного сопоставления и натяжения. Это позволяло произвести сопоставление и сшивание каж-

дого слоя раны в отдельности. Линии и направление разреза часто зависят от формы грыжевых ворот, которая вынуждает применять фигурные или поперечные разрезы. При грыжевых воротах, ширина которых превышает их длину, рекомендуют поперечные или косые разрезы. По заживлении раны такие разрезы приобретают неэстетичный вид. В косметическом отношении срединные разрезы выглядят более предпочтительно.

При работе изнутри грыжевого мешка такой зависимости нет, поскольку нет необходимости в выделении грыжевого мешка, а его полость обеспечивала вполне адекватные условия для пластики при любой форме грыжевых ворот. Применение срединного доступа становилось рабочим стандартом и методом выбора. Поперечных доступов не применяли.

Окаймляющий разрез с рассечением тканей единым блоком позволял подойти к оболочкам грыжевого мешка и произвести его вскрытие в месте, свободном от припаянных петель кишечника. Изнутри грыжевого мешка было легче подойти к участкам, где припаянность органов и рубцовый процесс наиболее выражен и связан с отделением кишечника от истонченной кожи и грубого послеоперационного рубца. Выделенные кишечные петли освобождали от грубых сращений, петлевых деформаций и стриктурообразующих перетяжек. Широкого профилактического устранения межкишечного спаечного процесса не применяли.

При выполнении пластики не допускали контакта эндопротеза с подкожной клетчаткой. После фиксации эндопротеза над ним сшивали листки сохраненного грыжевого мешка. При этом брюшинную поверхность грыжевого мешка дезэпителизировали и создавали плотное предлежание дезэпителизированной брюшины к поверхности имплантата. Это имело значение для профилактики раневых осложнений.

Полученные результаты. Послеоперационный период протекал со слабо выраженными болями. С учетом слабого болевого синдрома физическую активность восстанавливали в день операции. Наркотических обезболивающих средств не применяли. Слабо выраженный болевой синдром связывали с применением операционных разрезов меньшей длины, выполнением операции без удаления грыжевого мешка и без широкой диссекции тканей, созданием механизма эластической разгрузки по линии фиксации имплантата.

Послеоперационные осложнения возникли у 6 (6,25%) больных: нагноение раны (п-1), инфильтрат (п-1), серома (п-1),

краевой некроз кожной раны (п-1), длительный парез кишечника (п-2). Внутривентральных осложнений не было.

Применяемые десквамация и перитонеодез грыжевого мешка позволяли исключить скопление жидкости в ране и избежать контакта имплантата с подкожной клетчаткой. Эффект оценивали по клиническим признакам и функции дренажей. Дренажирование применяли у 42 больных. В связи со скудным количеством отделяемого у 38 пациентов дренажи удалены на следующий день после операции. У 4 человек дренажная трубка удалена на 3 и 5 сутки после вмешательства. При ультразвуковом исследовании на 3 и 5 сутки после операции скопления жидкости в ране не обнаружено. Отдаленные результаты прослежены у 33 больных. Рецидивов не отмечено. Пациенты физически активны, работоспособность сохранена.

Выводы

Внутрибрюшинная пластика позволила проводить операции без удаления грыжевого мешка, исключения травматичной его мобилизации, широкой диссекции подкожной клетчатки и уменьшения величины хирургических доступов.

Список литературы

1. Белоконев В.И. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж // Федорина Т.А., Ковалева З.В., Пушкин С.Ю. – Самара, ГП «Перспектива». – 2005. – 208 с.
2. Белоконев В.И., Бабаев А.П., Ковалева З.В., Афанасенко В.П., Николаев А.В. Пути снижения осложнений при герниопластике комбинированным способом. XI конференция «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2014. – С. 13–15.
3. Богданов В.Е., Цветков Б.Ю., Кривошеков Е.П. Результаты лечения больных с грыжами после лапароскопических операций. XI конференция «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2014. – С. 26–27.
4. Григорьев С.Г., Братичук А.Н., Кривошеков Е.П., Романов В.Е., Григорьева Т.С. Современные технологии в лечении грыж живота. – Самара: ОАО «Самарский Дом печати», 2007. – 128 с.
5. Григорьев С.Г., Кривошеков Е.П., Григорьева Т.С. Проблема сохранения пупка в хирургии послеоперационных вентральных грыж. XI конференция «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2014. – С. 41–42.
6. Григорьев С.Г., Кривошеков Е.П., Григорьева Т.С., Дмитриева И.А. Десквамация и перитонеодез грыжевого мешка при пластике послеоперационных грыж. Вестник хирургии Казахстана, тез. III конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии». – Алматы, 2012. – С. 248.
7. Григорьев С.Г., Кривошеков Е.П., Григорьева Т.С. Размещение и фиксация эндопротеза при пластике послеоперационных грыжах. Вестник хирургии Казахстана, тез. III конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии». – Алматы, 2012. – С. 248.
8. Кривошеков Е.П., Григорьева Т.С., Григорьев С.Г., Костин А.Ю. Защита кишечника от контактной травмы при внутрибрюшинной пластике. Вестник хирургии Казахстана

на тез. III конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии». – Алматы, 2012. – С. 252.

9. Паршиков В.В., Медведев А.П., Самсонов А.А. Натяжная пластика в хирургии грыж брюшной стенки // Вестник хирургии. – 2010. – Т. 169, № 5. – С. 74–79.

10. Тимошин А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки // Тимошин В.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. – М.: «Триада-Х», 2003. – 144 с.

11. Тоскин К.Д. Способ мышечно-апоневротической пластики сложных грыж живота // Клиническая хирургия. – 1993. – № 2. – С. 9–10.

12. Itani K.M., Hur K.F., Kim L.T. et al. Comparison of laparoscopic and open repair with tps for the treatment of ventral incisional hernia // Arch.Surg. – 2010. – № 145 (4). – P. 322–328.

13. Flament J.B. Retro rectus approach to ventral hernia repair / J.B. Flament // Operative Techniques in General Surgery. – 2004. – V. 6 (3). – P. 165–178.

References

1. Belokonev V.I. Patogenez i hirurgicheskoe lechenie posleoperacionnyh ventralnyh gryzh // Fedorina T.A., Kovaleva Z.V., Pushkin S.Ju. Samara, GP «Perspektiva». 2005. 208 p.

2. Belokonev V.I., Babaev A.P., Kovaleva Z.V., Afanasenko V.P., Nikolaev A.V. Puti snizhenija oslozhenij pri gernioplastike kombinirovannym sposobom. XI konferencija Aktualnye voprosy gerniologii. M., 2014. pp. 13–15.

3. Bogdanov V.E., Cvetkov B.Ju., Krivoshhekov E.P. Rezultaty lechenija bolnyh s gryzhami posle laparoskopicheskij operacij. XI konferencija Aktualnye voprosy gerniologii. M., 2014. pp. 26–27.

4. Grigorev S.G., Bratijchuk A.N., Krivoshhekov E.P., Romanov V.E., Grigoreva T.S. Sovremennye tehnologii v lechenii gryzh zhivota. Samara: OAO «Samarskij Dom pečati», 2007. 128 p.

5. Grigorev S.G., Krivoshhekov E.P., Grigoreva T.S. Problema sohraneniya pupka v hirurgii posleoperacionnyh ventralnyh gryzh. XI konferencija Aktualnye voprosy gerniologii. M., 2014. pp. 41–42.

6. Grigorev S.G., Krivoshhekov E.P., Grigoreva T.S., Dmitrieva I.A. Deskvamacija i periotenodez gryzhevogo meshka pri plastike posleoperacionnyh gryzhah. Vestnik hirurgii Kazahstana tez. III kongressa hirurov Kazahstana s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v hirurgii». Almaty, 2012. pp. 248.

7. Grigorev S.G., Krivoshhekov E.P., Grigoreva T.S. Razmeshhenie i fiksacija jendoproteza pri plastike posleoperacionnyh gryzhah. Vestnik hirurgii Kazahstana tez. III kongressa hirurov Kazahstana s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v hirurgii». Almaty, 2012. pp. 248.

8. Krivoshhekov E.P., Grigoreva T.S., Grigorev S.G., Kostin A.Ju. Zashhita kishechnika ot kontaktnoj travmy pri vnutribryushnoj plastike. Vestnik hirurgii Kazahstana tez. III kongressa hirurov Kazahstana s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v hirurgii». Almaty, 2012. pp. 252.

9. Parshikov V.V., Medvedev A.P., Samsonov A.A. Nenatjazhnaja plastika v hirurgii gryzh brjushnoj stenki // Vestnik hirurgii. 2010. T. 169, no. 5. pp. 74–79.

10. Timoshin A.D. Hirurgicheskoe lechenie pahovyh i posleoperacionnyh gryzh brjushnoj stenki // Timoshin V.D., Jurasov A.V., Shestakov A.L. M.: «Triada-H», 2003. 144 p.

11. Toskin K.D. Sposob myshechno-aponevroticheskoj plastiki slozhnyh gryzh zhivota // Klinicheskaja hirurgija. 1993. no. 2. pp. 9–10.

12. Itani K.M., Hur K.F., Kim L.T. et al. Comparison of laparoscopic and open repair with tps for the treatment of ventral incisional hernia // Arch.Surg. 2010. no. 145 (4). pp. 322–328.

13. Flament J.B. Retro rectus approach to ventral hernia repair / J.B. Flament // Operative Techniques in General Surgery. 2004. V. 6 (3). pp. 165–178.

Рецензенты:

Григорьев С.Г., д.м.н., профессор-консультант-хирург ГБУЗ СО СГБ 7, г. Самара;

Иванов С.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии ИПО СамГМУ, врач-хирург СОКБ им. В.Д. Середавина, г. Самара.

УДК 616.441-008.61

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

Кулабухова И.С., Елисеева Л.Н., Хуако М.Ш., Малхасян И.Г., Басте З.А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru

В исследование включены 45 больных диффузным токсическим зобом с различным уровнем компенсации тиреоидного статуса (3 группы по 15 больных). Все пациенты получали тиреотропную терапию в индивидуальной дозе (тирозол от 15 до 30 мг, средняя доза $22,4 \pm 1,7$ мг). Сравнение проводили с группой контроля (15 практически здоровых лиц). Морфофункциональные особенности миокарда оценивали с помощью ультразвукового метода по стандартной методике на аппарате ACUSON S2000. При сравнении группы контроля с больными диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса получены достоверные различия в группе пациентов субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом. У больных по данным ультразвукового исследования регистрировалось увеличение конечного диастолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, относительной толщины стенки ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, индексированного показателя массы миокарда ЛЖ, передне-заднего размера левого предсердия, максимальной скорости в период позднего диастолического наполнения ЛЖ, снижение максимальной скорости в период раннего диастолического наполнения ЛЖ и отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ. Полученные изменения свидетельствуют об увеличенной жесткости и сниженной способности к расслаблению миокарда ЛЖ. Выраженность морфофункциональных изменений миокарда у пациентов с диффузным токсическим зобом зависит от уровня компенсации тиреоидного статуса, однако полная клиническая и лабораторная компенсация не приводит к полному восстановлению показателей, характеризующих гипертрофию миокарда, до состояния здоровых лиц.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, тиреотоксическая кардиомиопатия

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE DEPENDING ON LEVEL OF COMPENSATION OF THYROID STATUS

Kulabukhova I.S., Eliseeva L.N., Khuako M.S., Malhasyan I.G., Baste Z.A.

State Budgetary Educational Institution for Higher Education «Kuban State Medical University» of The Ministry of Health Care of the Russia, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

The study enrolled 45 patients with Graves' disease and different compensation levels of thyroid status (3 groups, 15 patients in every group). All patients received individual dosage of thyroid-stimulating therapy (thyrozol 15 to 30 mg, average dose is $22,4 \pm 1,7$ mg). The groups were compared with control group (15 apparently healthy people). Morphofunctional features of myocardium were assessed by means of standard ultrasound procedure on ACUSON S2000. The comparison of control group and the group of patients with Graves' disease, depending on the level of compensation of thyroid status, showed the significant difference in group of patients with subcompensated and decompensated thyrotoxicosis. According to ultrasound patients had increased LV end-diastolic diameter, thickness of interventricular septum, thickness of LV posterior wall, LV ejection fraction, LV myocardial mass, index of myocardial mass, A-P diameter of LA, peak late diastolic LV filling velocity, decrease of peak velocity during early diastolic LV filling and peak early diastolic LV filling velocity/peak late filling velocity ratio. The received changes affirm the increased stiffness and decreased LV myocardial ability to lusitropy. Evidence of morphofunctional myocardial changes in patients with Basedow's goiter depends on level of compensation of thyroid status, however, the complete clinical and laboratory compensation does not result in complete recovery of parameters, which characterize myocardial hypertrophy, to state of healthy people.

Keywords: thyrotoxicosis, cardiomyopathy

Тиреотоксикоз — часто встречающийся синдром, распространенность которого в популяции, по данным Фремингемского Колорадского исследования, составляет 2,1–3,9%. Тиреотоксическая кардиомиопатия — наиболее серьезное осложнение тиреотоксикоза, определяющее течение и исход заболевания. Этим термином определяют поражение миокарда с его дисфункцией на фоне тиреотоксикоза [2, 15]. До настоящего времени «тиреотоксическое сердце» является предметом многих исследований [1, 2]. Вместе с тем, остаются нерешенными некоторые вопросы, касающиеся патогенетических аспектов

формирования структурных и функциональных изменений миокарда при тиреотоксикозе на фоне диффузного токсического зоба и возможность их коррекции под влиянием тиреостатических препаратов.

Цель исследования

Изучить морфофункциональные особенности миокарда у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса.

Материалы и методы исследования

На базе эндокринологического отделения и поликлиники Краевой клинической больницы № 1 в пе-

риод с 2012 г. по 2013 г. исследовали 45 пациентов с ДТЗ в возрасте $40,32 \pm 4,64$ года. При первичном обследовании больные разделены на 3 группы (по 15 пациентов) в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса. Первую группу составили больные с компенсированным, вторую – с субкомпенсированным, третью – с декомпенсированным тиреотоксикозом. В третью группу вошли пациенты с низким уровнем комплаенса, которые необоснованно нарушали рекомендованное лечение. Средний срок заболевания, по данным анамнестического опроса – $47,20 \pm 2,11$ мес. Сравнение проводили с группой контроля (15 практически здоровых лиц без патологии щитовидной железы в аналогичном возрасте). В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью выше второго функционального класса, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, непереносимостью тиреостатических препаратов, онкологическими, воспалительными заболеваниями, поражением опорно-двигательного аппарата и другой сопутствующей патологией, изменяющей морфофункциональное состояние сердца. После первичного обследования проводилась коррекция лечения и повторная оценка всех параметров через 6 месяцев. Все больные получали тиреотропную терапию в индивидуальной дозе (тирозол от 15 до 30 мг, средняя доза $22,4 \pm 1,7$ мг). На протяжении лечения приверженность пациентов к лечению контролировалась путем телефонных звонков.

Всем больным выполняли стандартное физикальное и клинико-инструментальное обследование. Гормональный статус щитовидной железы определяли иммунохемилюминисцентным методом с использованием автоматического анализатора «ADViaCentaur» («Bayer»), за границы нормы базального уровня ТТГ принимали значения $0,47\text{--}4,64$ мМЕ/л, Т4 св. $9,14\text{--}23,81$ пмоль/л. Оценка морфофункциональных особенностей сердца выполнялась с помощью ультразвукового метода по стандартной методике на аппарате ACUSON S2000. Изучали следующие показатели: конечный диастолический размер ЛЖ (LVIDd, мм), толщину межжелудочковой перегородки (IVSTd, мм), толщину задней стенки ЛЖ (PWTd, мм), относительную толщину стенки ЛЖ (RWTd), фракцию выброса ЛЖ по модифицированному методу Simpson (ФВ%), передне-задний размер левого предсердия (LA, мм), систолическое давление в легочной артерии. Масса миокарда ЛЖ (LVmass, г) рассчитывалась методом, предложенным Американской ассоциацией эхокардиографии (метод ASE) [12], определяли индексированный показатель LVmass (ILVmass, г/м²). Для оценки диастолической функции вычисляли общепринятые показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения левого желудочка (E, м/с), максимальную скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка (A, м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A) [4].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.6 for Windows». Данные представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для проведения статистического анализа был исполь-

зован параметрический критерий Стьюдента, достоверным считали различия $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом предъявляли жалобы на раздражительность, нарушение сна, повышенное потоотделение, сердцебиение. Вышеперечисленные симптомы отсутствовали у больных в компенсированном состоянии тиреоидного статуса. Через 6 месяцев на фоне адекватной терапии у больных субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом достигнута клиническая компенсация.

Комплекс метаболических расстройств, возникающих в связи с повышением концентрации тиреоидных гормонов, приводит к нарушению морфологического и функционального состояния миокарда [10, 13]. Тиреоидные гормоны усиливают работу сердца, увеличивая сердечную преднагрузку [7, 14, 15], которую отражает LVIDd. В нашей работе установлено, что LVIDd достоверно превышает значение группы контроля у больных тиреотоксикозом при субкомпенсированном состоянии на 5% и декомпенсированном – на 8%. Через 6 месяцев на фоне медикаментозного лечения у пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом отмечается однозначное снижение LVIDd на 3%, но в группе с декомпенсированным тиреотоксикозом сохраняются достоверные различия со значением контроля. Увеличение LVIDd подтверждает участие дилатации в механизмах увеличения работы сердца при тиреотоксикозе [11].

В зависимости от компенсации тиреоидного статуса выявлено увеличение IVSTd и PWTd, по сравнению с значениями контрольной группы, достоверно значимое у больных декомпенсированным тиреотоксикозом на 9 и 8% соответственно, а при достижении компенсации на фоне длительной (6 месяцев) адекватной терапии отмечается снижение данных показателей на 5%, при этом показатель IVSTd остается достоверно отличным от группы контроля.

Интегральные показатели массы миокарда ЛЖ (LVmass и ILVmass) достоверно выше у пациентов с декомпенсированным тиреотоксикозом по сравнению с контрольной группой – соответственно на 22 и 26%. Через 6 месяцев, на фоне проведенного лечения, данные показатели снижаются на 12 и 13% соответственно. Содружественное сохранение увеличенных показателей IVSTd и PWTd, LVmass и ILVmass свидетельствует о сохраняющейся гипертрофии миокарда ЛЖ даже после 6-месячной адекватной терапии.

Характеристика больных с ДТЗ в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса ($M \pm SD$)

Показатель	Контроль	Компенсация		Субкомпенсация		Декомпенсация	
		исходно	ч/з 6 мес.	Исходно	ч/з 6 мес.	исходно	ч/з 6 мес.
ТТГ	$2,14 \pm 0,54$	$2,11 \pm 0,27$ $p < 0,5$	$2,17 \pm 0,30$ $p < 0,5$	$1,91 \pm 0,14$ $p < 0,2$	$2,11 \pm 0,18$ $p < 0,5$	$1,50 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$2,10 \pm 0,16$ $p < 0,5$
T4 св	$16,54 \pm 1,54$	$15,47 \pm 0,51$ $p < 0,05$	$15,72 \pm 0,56$ $p < 0,1$	$19,11 \pm 2,24$ $p < 0,002$	$16,90 \pm 1,10$ $p < 0,2$	$31,28 \pm 5,05$ $p < 0,001$	$16,87 \pm 0,93$ $p < 0,5$
LVIDd	$47,34 \pm 4,00$	$47,93 \pm 0,62$ $p > 0,5$	$47,53 \pm 0,52$ $p < 0,5$	$49,80 \pm 0,68$ $p < 0,05$	$48,33 \pm 0,49$ $p < 0,5$	$51,40 \pm 0,99$ $p < 0,002$	$49,73 \pm 0,70$ $p < 0,05$
IVSTd	$8,11 \pm 0,05$	$8,20 \pm 0,41$ $p < 0,5$	$8,07 \pm 0,26$ $p > 0,5$	$8,33 \pm 0,49$ $p < 0,2$	$8,27 \pm 0,46$ $p > 0,2$	$8,80 \pm 0,68$ $p < 0,002$	$8,4 \pm 0,51$ $p < 0,05$
PWTd	$8,44 \pm 0,03$	$8,53 \pm 0,74$ $p > 0,5$	$8,40 \pm 0,63$ $p > 0,5$	$8,73 \pm 0,70$ $p < 0,2$	$8,60 \pm 0,63$ $p < 0,5$	$9,13 \pm 0,64$ $p < 0,005$	$8,67 \pm 0,62$ $p < 0,5$
ФВ	$57,95 \pm 3,15$	$57,47 \pm 0,83$ $p > 0,5$	$57,60 \pm 0,63$ $p > 0,5$	$58,47 \pm 0,52$ $p > 0,5$	$57,60 \pm 0,51$ $p > 0,5$	$59,73 \pm 0,80$ $p < 0,05$	$58,53 \pm 0,92$ $p < 0,5$
LA	$36,15 \pm 1,57$	$37,00 \pm 0,78$ $p < 0,2$	$36,53 \pm 0,52$ $p < 0,5$	$37,23 \pm 0,80$ $p < 0,05$	$37,07 \pm 0,80$ $p < 0,1$	$38,47 \pm 0,64$ $p < 0,001$	$37,53 \pm 0,52$ $p < 0,02$
СДЛА	$25,00 \pm 2,50$	$25,47 \pm 0,64$ $p > 0,5$	$25,29 \pm 0,83$ $p > 0,5$	$26 \pm 0,76$ $p < 0,2$	$25,93 \pm 0,80$ $p < 0,5$	$26,07 \pm 0,80$ $p < 0,2$	$25,80 \pm 0,68$ $p < 0,2$
E	$72,00 \pm 6,14$	$73,28 \pm 1,07$ $p < 0,5$	$73,27 \pm 1,10$ $p < 0,5$	$73,86 \pm 0,95$ $p < 0,5$	$73,60 \pm 0,55$ $p < 0,5$	$64,71 \pm 1,44$ $p < 0,001$	$68,64 \pm 0,84$ $p < 0,05$
A	$59,00 \pm 5,26$	$59,07 \pm 1,27$ $p > 0,5$	$59,13 \pm 0,83$ $p > 0,5$	$59,28 \pm 0,91$ $p > 0,5$	$59,14 \pm 0,86$ $p > 0,5$	$72,93 \pm 2,53$ $p < 0,001$	$62,14 \pm 2,38$ $p < 0,05$
E/A	$1,30 \pm 0,20$	$1,24 \pm 0,03$ $p < 0,5$	$1,24 \pm 0,02$ $p < 0,5$	$1,25 \pm 0,02$ $p < 0,5$	$1,25 \pm 0,02$ $p < 0,5$	$0,90 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$1,11 \pm 0,04$ $p < 0,005$
LV mass	$135,71 \pm 13,85$	$132,13 \pm 13,54$ $p < 0,5$	$130,03 \pm 12,28$ $p < 0,5$	$146,22 \pm 12,7$ $p > 0,05$	$136,75 \pm 10,67$ $p > 0,5$	$164,93 \pm 19,55$ $p < 0,001$	$145,89 \pm 12,87$ $p > 0,05$
ILV mass	$77,71 \pm 10,36$	$76,28 \pm 10,48$ $p > 0,5$	$75,11 \pm 9,47$ $p > 0,5$	$85,74 \pm 10,34$ $p < 0,1$	$79,70 \pm 9,86$ $p > 0,5$	$97,85 \pm 12,86$ $p < 0,001$	$84,78 \pm 12,77$ $p < 0,2$
RWTd	$0,34 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03$ $p < 0,2$	$0,35 \pm 0,03$ $p < 0,2$	$0,35 \pm 0,03$ $p < 0,2$	$0,35 \pm 0,03$ $p < 0,2$	$0,35 \pm 0,02$ $p < 0,2$	$0,35 \pm 0,02$ $p < 0,2$

П р и м е ч а н и е . ТТГ – тиреотропный гормон, мЕд/л; T4 св – свободный тироксин, пмоль/л; LVIDd – конечный диастолический размер ЛЖ, мм; IVSTd – толщина межжелудочковой перегородки, мм; PWTd – толщина задней стенки ЛЖ, мм; ФВ – фракция выброса, %; LA – левое предсердие, мм; E – максимальная скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ; E/A – отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ; LVmass – масса ЛЖ, г; ILV mass – индекс массы ЛЖ, г/м²; RWTd – относительная толщина стенки ЛЖ.

Анализ сократительной функции миокарда выявил достоверно высокую ФВ у пациентов декомпенсированным тиреотоксикозом, данный показатель выше значения здоровых лиц на 3 %, через 6 месяцев после лечения ФВ снижается только на 2 %, но уже не отмечается достоверного отличия от контроля. Высокая фракция выброса обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы к избытку тиреоидных гормонов в покое, при этом уменьшая функциональный резерв сердца [8, 9].

У пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом при сравнении с группой контроля отмечается увеличение ЛП на 3 и 6 %, на фоне медикаментозного лечения показатель снижается на 2 %. СДЛА во всех группах обследуемых в пределах нормальных значений.

Повышенное значение показателя ЛП – маркер развития легочной гипертензии [3, 5]. Шустов и соавт. (2000 г.) [6] объясняют компенсаторное повышение давления в легочной артерии тесной связью между показателями гемодинамики большого и малого круга кровообращения вследствие рефлекторного сужения легочных артериол (рефлекс Китаева).

Анализ полученных результатов показал, что у больных с декомпенсированным тиреотоксикозом показатели диастолической функции достоверно отличались от значений в группе контроля. Выявлено уменьшение максимальной скорости пика E на 10 %, что говорит о сниженной способности миокарда к расслаблению. При этом наполнение ЛЖ закономерно становится все более зависимым от сокращения пред-

сердца в конце диастолы, о чем свидетельствует увеличение А на 24 %, показатель Е/А снижен на 31 % [4]. Через 6 месяцев отмечается увеличение Е и снижение А на 5 %, Е/А возрастает на 15 %.

Выводы

У больных с длительным периодом декомпенсации достижение клинической компенсации на фоне адекватной 6-месячной терапии не сопровождалось полной компенсацией показателей, характеризующих гипертрофию миокарда.

Выявленные изменения при оценке диастолической функции ЛЖ указывают на увеличение жесткости миокарда ЛЖ, что характерно для I типа диастолической дисфункции.

Список литературы

1. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – Т. 5, № 11. – С. 25–31.
2. Бабенко А.Ю. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сосудов при тиреотоксикозе // Эндокринология. – 2011. – Т. 12. – С. 12–17.
3. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 6 (12). – С. 272–279.
4. Рыбаков М.К., Алехин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: 2008. – 512 с.
5. Свириденко Н.Ю., Тугеева Э.Ф., Арипов М.А., Бузишвили Ю.И. Функциональный резерв сердца у больных с диффузным токсическим зобом после медикаментозного восстановления эутиреоза тирозолом // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 21–24.
6. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клиническая медицина. – 2000. – № 8. – С. 61–65.
7. Biondi D., Palmieri E., Lombardi G., Fazio S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. – Vol. 87. – P. 968–974.
8. Kahaly G., Chapman C., Mohr- Kahaly S. // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 473–481.
9. Kahaly G., Schlosser A., Mohr- Kahaly S. // The Thyroid and Cardiovascular Risk. – Stuttgart; New York, 2005. – P. 50–53.
10. Klein I., Ojamaa K. // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 11–12.
11. Klein I., Ojamaa K. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 501–509.
12. Lang R.M., Biering M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J Am Soc Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–63.
13. Levey G.S., Klein I. Amer J. Med. 1990; 88: 642–7.

14. Minczykowski A., Ziemnicka K., Sowinski J., Wysocki H. // Eur. Heart J. 2006. – Vol. 27. – P. 979.
15. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145. – P. 691–696.

References

1. Ametov A.S., Konieva M.Ju., Lukjanova I.V. Serdechno-sosudistaja sistema pri tireotoksikoze // Zhurnal dokazatel'noj mediciny dlja praktikujushhih vrachej. 2003. T. 5, no. 11. pp. 25–31.
2. Babenko A.Ju. Vzaimosvjaz remodelirovanija serdca i sudov pri tireotoksikoze // Jendokrinologija. 2011. T. 12. pp. 12–17.
3. Petunina N.A. Serdechno-sosudistaja sistema pri zabol'evanijah shhitovidnoj zhelezy // Serdce. 2003. T. 2, no. 6 (12). pp. 272–279.
4. Rybakov M.K., Alehin M.N., Mitkov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoj diagnostike. Jehokardiografija. M.: 2008. 512 p.
5. Sviridenko N.Ju., Tugeeva Je.F., Aripov M.A., Buzishvili Ju.I. Funkcionalnyj rezerv serdca u bolnyh s diffuznym toksicheskim zobom posle medikamentoznogo vosstanovlenija jeutireoza tirozolom // Problemy jendokrinologii. 2009. T. 55, no. 3. pp. 21–24.
6. Shustov S.B., Jakovlev V.A., Jakovlev V.V. Osobennosti gemodinamiki pri narushenijah funkcii shhitovidnoj zhelezy // Klinicheskaja medicina. 2000. no. 8. pp. 61–65.
7. Biondi D., Palmieri E., Lombardi G., Fazio S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. pp. 968–974.
8. Kahaly G., Chapman C., Mohr- Kahaly S. // Thyroid. 2002. Vol. 12. pp. 473–481.
9. Kahaly G., Schlosser A., Mohr- Kahaly S. // The Thyroid and Cardiovascular Risk. Stuttgart; New York, 2005. pp. 50–53.
10. Klein I., Ojamaa K. // Endocrinology. 2001. Vol. 142. pp. 11–12.
11. Klein I., Ojamaa K. // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. pp. 501–509.
12. Lang R.M., Biering M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J Am Soc Echocardiogr. 2005. Vol. 18. pp. 1440–63.
13. Levey G.S., Klein I. Amer J. Med. 1990; 88: 642–7.
14. Minczykowski A., Ziemnicka K., Sowinski J., Wysocki H. // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. pp. 979.
15. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145. pp. 691–696.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Министерства здравоохранения России, г. Краснодар;

Шилова Л.Н., д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии, ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Министерства здравоохранения России, г. Волгоград.

УДК 615.37

ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

¹Кухаренко А.Е., ²Щелчкова Н.А., ²Ловцова Л.В., ³Гравель И.В., ²Лапшин Р.Д.,
^{2,4}Бабаев А.А., ¹Гаврилова Н.А., ^{2,4}Мухина И.В.

¹ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов», Москва, e-mail: andrey.kukharenko@gmail.com;

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

В ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов» разработана терапевтическая вакцина на основе гибридных рекомбинантных белков (раннего онкобелка E7 вируса папилломы человека и белка теплового шока HSP70 *Mycobacterium tuberculosis*). В эксперименте *in vivo* исследовали влияние трех опытно-промышленных серий терапевтической вакцины против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитального кондиломатоза на количество лимфоцитов (CD4(+), CD8(+), Т-хелперов 1 типа) и NK-клеток в селезенке иммунизированных мышей линии C57BL/6 методом проточной цитометрии, а также уровень интерферона-гамма в периферической крови методом иммуноферментного анализа. Животным опытной группы вводили исследуемый препарат в дозе 0,084 мл/кг в 0,5 мл стерильного буферного раствора готовой лекарственной формы однократно внутримышечно. Показано, что терапевтическая вакцина статистически значимо увеличивает число CD4(+), CD8(+), Т-хелперов 1 типа, NK-клеток к 14 суткам и интерферона-гамма к 21 суткам после однократного введения препарата. Количество цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1 типа и содержание интерферона-гамма в сыворотке крови экспериментальных животных достигает максимума к 28 суткам во всех исследованных сериях терапевтической вакцины, что свидетельствует о способности препарата стимулировать клеточное звено иммунитета.

Ключевые слова: терапевтическая вакцина, вирус папилломы человека, иммуногенность, цитотоксические лимфоциты, Т-хелперы, NK-клетки

PRIMARY ASSESMENT OF MECHANISMS OF ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE TO THERAPEUTIC VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS

¹Kukharenko A.E., ²Shhelchkova N.A., ²Lovtsova L.V., ³Gravel I.V., ²Lapshin R.D.,
^{2,4}Babaev A.A., ¹Gavrilova N.A., ^{2,4}Mukhina I.V.

¹State Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow, e-mail: andrey.kukharenko@gmail.com;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

⁴Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod

At State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms the therapeutic vaccine based on hybrid recombinant proteins (early oncoprotein E7 of human papillomavirus and heat-shock protein HSP70 of *Mycobacterium tuberculosis*) has been developed. During *in vivo* experiment impact of three pilot batches of therapeutic vaccine against recurrent respiratory papillomatosis and anogenital condylomatosis on cell number of lymphocytes (CD4(+), CD8(+), T-helpers type I) and NK-cells in spleen of C57BL/6 line immunized mice by flow cytometry, as well as interferon-gamma level in peripheral blood by enzyme immunoassay has been determined. Animals from test group were injected intramuscularly with the investigational product in a single dose of 0,084 mL/kg in 0,5 mL of sterile final formulation buffer. It was shown that single injection of therapeutic vaccine resulted in statistically significant increase of CD4(+), CD8(+), T-helpers type I, NK-cells cell number by day 14 and interferon-gamma level by day 21. Cell number of cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers type I and interferon-gamma level in blood serum of experimental animals reached maximum at day 28 for all investigated batches of therapeutic vaccine which testified to the ability of preparation to stimulate cell-mediated immunity.

Keywords: therapeutic vaccine, human papillomavirus, immunogenicity, cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers, NK-cells

В последнее время активно проводятся исследования по разработке терапевтических вакцин на основе рекомбинантных белков для лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Одним из перспективных направлений в таких разработках считается использование в качестве иммунизирующего антигена раннего онкобелка E7 ВПЧ, конъюгированного с полноразмерным белком теплового

шока HSP 70 *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Сочетание в одном комплексе E7-HSP70 вирусного белка и антигена микобактерий, по данным многих исследователей, может приводить к активации различных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета [8, 9]. Несмотря на активные исследования в области создания эффективных препаратов против ВПЧ, данные о ключевых механизмах иммунной защиты от инфекции и элиминации вируса из организма крайне противоречивы, что во многом объясняется отсутствием адекватных биологических моделей для изучения отдельных звеньев иммунного ответа [5, 7].

Как известно, белки теплового шока микобактерий являются сильным иммуногеном и способны активировать обе ветви специфического иммунитета – и клеточного, и гуморального. В отношении вирусного антигена E7 в последнее время появляется все больше экспериментальных данных по активации иммунного ответа через цитоксические лимфоциты CD8(+). Однако многие исследователи приводят данные по стимуляции E7 также Т-лимфоцитов фенотипа CD4(+), Т-хелперов 1 типа, натуральных киллеров [5].

Таким образом, в отсутствие эффективной биологической модели оценка количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов и содержания интерферона-гамма, как ключевого цитокина Т-хелперов 1 типа -зависимых иммунных реакций, позволит дать первичную оценку механизмов иммунного ответа на новую вакцину против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и специфицировать его иммуногенность, что является обязательным этапом контроля качества иммунобиологического лекарственного средства [5, 6].

Цель исследования: изучить динамику показателей клеточного иммунитета у мыш-шей-самцов линии C57BL/6 при однократном внутримышечном введении терапевтической вакцины против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитального кондиломатоза.

Материалы и методы исследования

Изучено действие терапевтической вакцины, состоящей из двух гибридных рекомбинантных белков на основе антигена E7 вируса папилломы человека (ВПЧ) 6 или 11 типа, конъюгированных с полноразмерным белком теплового шока HSP 70 *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Белки сорбированы на алюминия гидроксиде. Готовая форма не содержит консервантов и антибиотиков. Одна доза (0,5 мл) содержит по 100 мкг гибридных рекомбинантных белков. Исследованы 3 опытно-промышленные серии препарата, предварительно охарактеризованные по основным параметрам качества [2–4].

Исследования на животных проводили в полном соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Эксперименты выполнены на клинически здоровых половозрелых мыш-ах-самцах линии C57BL/6 в возрасте от 2,5 до 3 месяцев, с массой тела $20,0 \pm 2,0$ г на начало исследования, находившихся в одинаковых условиях содержания и кормления. Животные получены из филиала «Андреевка» НЦБМТ РАМН.

При выборе доз руководствовались средней терапевтической дозой, в которой изучаемый препарат планируется для клинического применения. Пересчет доз с человека на животных осуществляли методом эквивалентности доз с учетом коэффициента поверхности тела. Животным опытной группы вводили исследуемый препарат в дозе 0,084 мл/кг в 0,5 мл стерильного буферного раствора готовой лекарственной формы однократно внутримышечно (проведено три серии экспериментов в идентичных дозах). Животным контрольной группы вводили стерильный буферный раствор готовой лекарственной формы в объеме 0,5 мл.

Забор селезенки и периферической крови (0,3–0,5 мл) проводился на 7, 14, 21 и 28 сутки после однократного введения препарата. Животных выводили из эксперимента помещением в CO₂-камеру и последующим обескровливанием методом декапитации. Количество выводимых на каждом из указанных этапов животных в опытной и контрольной группах равнялось 10.

Выделенную селезенку гомогенизировали на приборе (гомогенизатор TYPE 32, Польша) с 5 мл среды RPMY 1640 (Sigma, R5886, США) при 4 °С. Полученную суспензию клеток пропуск-али через пористые фильтры с диаметром пор 100 микрон (Becton Dickinson, США) методом самотека. Пробо-подготовку клеточной суспензии для проточной цито-флуорометрии проводили по стандартной процедуре, включающей удаление эритроцитов и обработку бу-ферным раствором с 0,1 % сапонина с использованием коммерческих реагентов для FACS фирмы Becton Dickinson, США. Подсчет клеток в образцах проводили с помощью электронного счетчика клеток Scepter RHCC0000 (Millipore, США) по стандартной процедуре. Подготовленную суспензию клеток с концен-трацией 2×10^6 кл в 100 мкл вносили в пробирки объ-емом 5 мл по 100 мкл и добавляли по 5 мкл антител к поверхностным маркерам дифференциации CD3e (FITC, BD 553062), CD4 (APC, BD 553051), CD8a (PerCP, BD 553036), NK_{1.1} (CD 161b) (PE, BD 553165), CD195 (PE CCR5, BD 559923), CD45 (PerCP, BD 557235). Пробирки инкубировали 20 мин в темноте при 4 °С, после чего проводили двукратно отмывку буферным раствором CellWash (BD, 349524), центри-фугировали при 220 г в течение 5 мин при температу-ре 4 °С. В отмывую клеточную суспензию добавляли 100 мкл буферного раствора CellWash (BD, 349524) и использовали для анализа.

Гейтирование популяции лимфоцитов осуществ-ляли по маркеру CD45. Определение относитель-ного количества NK-лимфоцитов выполняли по графикам CD45 PerCP/SSC путем выделения лимфо-цитарного гейта CD3e-NK_{1.1}⁺. Определение субпопу-ляции Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток – по

графику FSC/SSC путем выделения лимфоцитарного гейта CD3e+CD4+ и CD3e+CD8+ соответственно, субпопуляции Т-хелперов 1 типа – по графику FSC/SSC путем выделения лимфоцитарного гейта CD3e+CD4+CD195+.

Анализ проводили на цитофлюориметре FACS Canto II в полуавтоматическом режиме с ручной подачей пробирки (BD FACS Canto II Flow Cytometer, США). Предварительно выполняли настройку дискриминатора, параметров светорассеяния, чувствительности фотоэлектронных умножителей (ФЭУ) для флуоресценции, производили введение коэффициентов компенсации. Для оценки неспецифического связывания антител клетками и настройки параметров фотоэлектронных умножителей для флуоресценции использовали изотипический (негативный) контроль по Th⁺ из набора (T Lymphocyte Activation Antibody Cocktail CD3e FITC/CD69PE/CD25 PE-Cy7, with Isotype Control 100 tests, 2 мл 557916), блок неспецифического связывания (BD Mouse Fc Block, 553141) и набор одноцветных контролей для настройки цветовой компенсации на основе частиц (BD CompBeads, 552844).

Калибровку прибора осуществляли по калибровочному набору Cytometry Setup & Tracking Beads

(BD, 641319). Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения FACS Diva 6.

Данные экспериментов по фенотипированию клеток иммунной системы выражали в виде процентного содержания клеток, экспрессирующих дифференцирующие маркеры цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров от общего количества спленоцитов мышей в пробе.

Оценку содержания интерферона-гамма в сыворотке крови экспериментальных животных после однократного введения препарата проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Cusabio CSB-E04578m, Китай).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием статистического пакета Statistica 5.5. Уровень статистической значимости различий между выборками, имеющими распределение, не отличающееся от нормального, определяли с помощью t-критерия Стьюдента; между выборками, имеющими распределение, отличное от нормального, – с помощью критериев Уилкоксона и Манна-Уитни. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Таблица 1

Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета (%; $M \pm m$)

Показатель	Сутки	Контроль	Терапевтическая вакцина, серия		
			1	2	3
1	2	3	4	5	6
NK-клетки	7	3,72 ± 0,36	4,24 ± 0,29	4,17 ± 0,21	4,3 ± 0,3
	14	3,67 ± 0,51	5,68 ± 0,7 p1 = 0,04; p2 = 0,05	5,6 ± 0,8 p1 = 0,05; p2 = 0,05	5,62 ± 1,1 p1 = 0,04; p2 = 0,05
	21	3,74 ± 1,13	5,5 ± 0,48	5,53 ± 0,78	5,47 ± 0,83
	28	3,76 ± 1,12	5,42 ± 0,4	5,39 ± 0,62	5,48 ± 0,54
Цитотоксические Т-лимфоциты	7	24,8 ± 2,2	29,92 ± 1,72 p1 = 0,05	28,2 ± 1,27 p1 = 0,04	29,16 ± 1,64 p1 = 0,05
	14	26,00 ± 1,61	34,22 ± 0,38 p1 = 0,02; p2 = 0,05	34,37 ± 0,52 p1 = 0,02; p2 = 0,05	33,9 ± 0,49 p1 = 0,02; p2 = 0,05
	21	25,14 ± 1,76	35,4 ± 3,3 p1 = 0,02; p3 = 0,05	37,3 ± 2,84 p1 = 0,02; p3 = 0,05	34,95 ± 3,01 p1 = 0,03; p3 = 0,07
	28	27,14 ± 1,83	41,5 ± 1,56 p1 = 0,04; p4 = 0,04	40,86 ± 1,32 p1 = 0,04; p4 = 0,03	43,04 ± 1,51 p1 = 0,03; p4 = 0,04
Т-хелперы	7	60,3 ± 2,82	59,3 ± 1,59	60,07 ± 1,6	59,18 ± 1,69
	14	62,88 ± 1,73	68,9 ± 1,42 p1 = 0,04; p2 = 0,04	70,23 ± 1,37 p1 = 0,04; p2 = 0,03	69,1 ± 1,54 p1 = 0,04; p2 = 0,04
	21	62,22 ± 1,8	72,68 ± 3,41 p1 = 0,05; p3 = 0,05	72,97 ± 3,6 p1 = 0,05; p3 = 0,03	74,43 ± 2,83 p1 = 0,04; p3 = 0,03
	28	61,32 ± 1,95	66,2 ± 1,84 p1 = 0,05; p4 = 0,05	67,03 ± 1,41 p1 = 0,05; p4 = 0,04	68,85 ± 1,55 p1 = 0,04; p4 = 0,04

Окончание табл. 1					
1	2	3	4	5	6
Т-хелперы 1 типа	7	1,14 ± 0,32	1,64 ± 0,67 p1 = 0,05	2,12 ± 0,79 p1 = 0,03	1,87 ± 0,51 p1 = 0,05
	14	1,25 ± 0,24	4,92 ± 0,6 p1 = 0,001; p2 = 0,03	5,21 ± 0,43 p1 = 0,001; p2 = 0,03	5,06 ± 0,52 p1 = 0,001; p2 = 0,03
	21	1,1 ± 0,13	4,8 ± 0,2 p1 = 0,001; p3 = 0,03	4,74 ± 0,30 p1 = 0,001; p3 = 0,03	4,87 ± 0,19 p1 = 0,001; p3 = 0,03
	28	1,3 ± 0,1	9,36 ± 2,05 p1 = 0,001; p4 = 0,01	10,64 ± 1,94 p1 = 0,001; p4 = 0,01	10,08 ± 2,00 p1 = 0,001; p4 = 0,01

Примечание. P1 – уровень значимости различий с группой контроля, P2 – уровень значимости различий между показателями на 7 и 14 сутки, P3 – на 14 и 21 сутки, P4 – на 21 и 28 сутки.

Таблица 2

Динамика содержания интерферона-гамма (пг/мл; М ± m)

Показатель	Сутки	Контроль	Терапевтическая вакцина, серия		
			1	2	3
Интерферон-гамма	7	479,3 ± 33,3	1209,7 ± 214,2 p1 = 0,001	1345,3 ± 198,7 p1 = 0,001	1283,6 ± 201,3 p1 = 0,001
	14	481,1 ± 34,2	1325,2 ± 126,1 p1 = 0,001	1381,0 ± 173,5 p1 = 0,001	1412,4 ± 154,7 p1 = 0,001
	21	477,8 ± 29,9	3052,5 ± 438,6 p1 = 0,001; p2 = 0,04	3271,2 ± 397,5 p1 = 0,001; p2 = 0,03	2827,6 ± 417,2 p1 = 0,001; p2 = 0,04
	28	473,9 ± 30,8	3493,7 ± 526,2 p1 = 0,001	3324,8 ± 493,1 p1 = 0,001	3625,5 ± 523,9 p1 = 0,001

Примечание. P1 – уровень значимости различий с группой контроля, P2 – уровень значимости различий между показателями на 14 и 21 сутки.

Результаты исследования и их обсуждение

Жизнеспособность спленоцитов в рамках лимфоцитарного гейта CD 45+ в ходе всего эксперимента колебалась от 90 до 95 %.

В ходе исследования показано, что однократное введение вакцины экспериментальным животным индуцировало статистически значимое нарастание пула НК-клеток в селезенке к 14 суткам наблюдения относительно группы контроля во всех трех сериях эксперимента (табл. 1). Затем в течение периода наблюдения (28 суток) отмечались колебания данного показателя, которые не являлись статистически значимыми.

Увеличение относительного содержания цитотоксических Т-клеток наблюдалось с 14 суток до конечной фазы исследования, достигая максимума на 28 сутки во всех сериях терапевтической вакцины, по сравнению с контрольными значениями (табл. 1).

Относительное содержание Т-хелперов в опытной группе превышало аналогичный показатель в группе контроля начиная с 14 суток, достигая максимума к 21 суткам эксперимента. На 28 сутки было отмечено

незначительное снижение их процентной доли.

Субпопуляция Т-хелперов 1 типа также показала устойчивую статистически значимую динамику нарастания к 28 суткам исследований (табл. 1).

Статистически значимое увеличение уровня интерферона-гамма наблюдалось на 21 сутки, достигая максимума к 28 суткам. Таким образом, динамика содержания интерферона-гамма в сыворотке крови является однонаправленной с динамикой числа дифференцированных иммунокомпетентных цитотоксических лимфоцитов и Т-хелперов I типа, что свидетельствует о выраженности ответа клеточного звена иммунитета (табл. 2).

Выводы

Исследуемый препарат – терапевтическая вакцина против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитального кондиломатоза – после однократного внутримышечного введения мышам-самцам линии C57BL/6 в дозе 0,084 мл/кг обуславливает увеличение числа им-

мунокомпетентных клеток у экспериментальных животных, в том числе НК-клеток (максимально к 14 суткам наблюдения), цитотоксических Т-лимфоцитов (максимально к 28 суткам), Т-хелперов (максимально к 21 суткам), Т-хелперов 1 типа (максимально к 28 суткам), а также уровня интерферона-гамма (максимально к 28 суткам), что свидетельствует о способности препарата стимулировать клеточное звено иммунитета.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Государственного контракта № 16.N08.12.1024 от 14 июня 2012 г. по теме «Доклинические исследования отечественной терапевтической вакцины против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитального кондиломатоза, произведенной на основе клеток зукариот».

Список литературы

1. Козлов Д.Г., Чеперегин С.Э., Губайдуллин И.И., Ефремов Б.Д., Тюрин О.В., Залунин И.А. Способ получения белка E7-HSP70 и штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* для его осуществления. Патент РФ № 2489481, 2013.
2. Кухаренко А.Е., Гаврилова Н.А., Гравель И.В., Черепушкин С.А. и др. Стандартизация готовой лекарственной формы терапевтической вакцины против ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 12. – С. 1477–1481.
3. Кухаренко А.Е., Гаврилова Н.А., Сауткина Е.Н., Гравель И.В. и др. Методические подходы к контролю качества терапевтических вакцин против ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Биопрепараты*. – 2014. – № 4. – С. 14–23.
4. Кухаренко А.Е., Гаврилова Н.А., Черепушкин С.А., Орлова Н.В. и др. Оценка качества гибридных рекомбинантных белков на основе белка E7 вируса папилломы человека 6 или 11 типа, конъюгированный с полноразмерным белком теплового шока HSP 70 *Mycobacterium tuberculosis* // *Биофармацевтический журнал*. – 2015. – № 1. – С. 40–46.
5. Кухаренко А.Е., Гравель И.В., Хамитов Р.А. Использование моделей *in vivo* для оценки иммуногенности терапевтических вакцин против впч на основе онкобелка E7 // *Иммунология*. – 2015. – № 1. – С. 52–57.
6. Benchetrit F., Gazagne A., Adotevi O., Haicheur N., Godard B., Badoual C., Fridman W.H., Tartour E. Cytotoxic T lymphocytes: role in immunosurveillance and in immunotherapy // *Bull Cancer*. – 2003. – № 8–9. – P. 677–685.
7. Hung C.F. Wu T.C., Monie A., Roden R. Antigen-specific immunotherapy of cervical and ovarian cancer. *Immunol Rev*. – 2008. – № 222. – P. 43–69.
8. Joly A.L. Wettstein G., Mignot G., Ghiringhelli F., Garrido C. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity // *J Innate Immun*. – 2010. Vol. 2, no. 3. pp. 238–47.
9. Sharma R.K. Srivastava A.K., Yolcu E.S., MacLeod K.J., Schabowsky R.-H., Madireddi S., Shirwan H. SA-4-1BBL as the immunomodulatory component of a HPV-16 E7 protein based vaccine shows robust therapeutic efficacy in a mouse cervical cancer model. *Vaccine*. 2010. no. 36. pp. 5794–5802.
1. Kozlov D.G., Cheperegin S.Je., Gubajdullin I.I., Efremov B.D., Tjurin O.V., Zalunin I.A. Sposob poluchenija belka E7-HSP70 i shtamma drozhzhej *Saccharomyces cerevisiae* dlya ego osushhestvleniya. Patent RF no. 2489481, 2013.
2. Kuharenko A.E., Gavrilova N.A., Grael' I.V., Cherepushkin S.A. i dr. Standartizacija gotovoj lekarstvennoj formy terapeuticheskoj vakciny protiv VPCh-associirovannyh zabolevanij // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014. no. 12. pp. 1477–1481.
3. Kuharenko A.E., Gavrilova N.A., Sautkina E.N., Grael' I.V. i dr. Metodicheskie podhody k kontrolju kachestva terapeuticheskikh vakcin protiv VPCh-associirovannyh zabolevanij // *Biopreparaty*. 2014. no. 4. pp. 14–23.
4. Kuharenko A.E., Gavrilova N.A., Cherepushkin S.A., Orlova N.V. i dr. Ocenka kachestva gibridnyh rekombinantnyh belkov na osnove belka E7 virusa papillomy cheloveka 6 ili 11 tipa, konjugirovannyj s polnorazmernym belkom teplovogo shoka HSP 70 *Mycobacterium tuberculosis* // *Biofarmaceuticheskij zhurnal*. 2015. no. 1. pp. 40–46.
5. Kuharenko A.E., Grael' I.V., Hamitov R.A. Ispolzovanie modelej in vivo dlya ocenki immunogennosti terapeuticheskikh vakcin protiv vpch na osnove onkobelka E7 // *Immunologiya*. 2015. no. 1. pp. 52–57.
6. Benchetrit F., Gazagne A., Adotevi O., Haicheur N., Godard B., Badoual C., Fridman W.H., Tartour E. Cytotoxic T lymphocytes: role in immunosurveillance and in immunotherapy // *Bull Cancer*. 2003. no. 8–9. pp. 677–685.
7. Hung C.F. Wu T.C., Monie A., Roden R. Antigen-specific immunotherapy of cervical and ovarian cancer. *Immunol Rev*. 2008. no. 222. pp. 43–69.
8. Joly A.L. Wettstein G., Mignot G., Ghiringhelli F., Garrido C. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity // *J Innate Immun*. 2010. Vol. 2, no. 3. pp. 238–47.
9. Sharma R.K. Srivastava A.K., Yolcu E.S., MacLeod K.J., Schabowsky R.-H., Madireddi S., Shirwan H. SA-4-1BBL as the immunomodulatory component of a HPV-16 E7 protein based vaccine shows robust therapeutic efficacy in a mouse cervical cancer model. *Vaccine*. 2010. no. 36. pp. 5794–5802.

Рецензенты:

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, научный сотрудник отдела термомодеформационных процессов Института механики Уральского отделения РАН, главный внештатный специалист по фармакоэкономике Минздрава РФ, эксперт секции медико-биологических и фармацевтических наук ВАК Минобрнауки РФ, заслуженный изобретатель РФ, г. Ижевск;

Сипров А.В., д.м.н., профессор кафедр фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

УДК 612.014.464-026.86

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДОЗИМЕТРИИ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА

**Малков А.Б., Винник Ю.С., Якимов С.В., Волошенко Е.В.,
Сергеева Е.Ю., Теплякова О.В.**

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения
Российской Федерации», Красноярск, e-mail: genesis-med@yandex.ru*

В статье представлен научный обзор проблемы использования газообразного озона в медицинской практике в свете его ингаляционной токсичности. Дана краткая характеристика европейского опыта изучения токсичности озона в сфере экологии и медицины. Освещены современные нормы предельно допустимой концентрации озона в воздухе, и представлены последние стандарты требований к озонной аппаратуре. Затронута проблема многофакторности дозиметрической оценки ингаляционной токсичности газообразного озона и трудностей экстраполяции результатов токсичности озона с животного на человеческий уровень. На уровне экспериментального материала приведены различные аспекты легочной токсичности газообразного озона, среди которых рассматривался парасимпатический рефлекторный ответ и индукция асептической воспалительной реакции. Отдельно рассмотрены противоречивые аспекты мутагенеза и канцерогенеза газообразного озона, а также данные о внелегочном токсическом воздействии озона на ткани внутренних органов.

Ключевые слова: озон, легкие, токсичность, предельно допустимая концентрация (ПДК)

MEDICAL ASPECTS OF INHALATION TOXICITY AND DOSIMETRY OF GASEOUS OZONE

Malkov A.B., Vinnik Y.S., Yakimov S.V., Voloshenko E.V., Sergeeva E.Y., Teplyakova O.V.

*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: genesis-med@yandex.ru*

The scientific review of gaseous ozone use problem in medical practice in the light of its inhalation toxicity is presented in article. The short characteristic of the European experience of the ozone toxicity studying in the ecology and medicine sphere is given. Modern standards of maximum permissible concentration of ozone in air are shown and the last standards of requirements to the ozone equipment are submitted. The multifactorial nature problem of dosimetric estimation of gaseous ozone inhalation toxiferousness and difficulties of extrapolation of ozone toxiferousness results from an animal to the human level is affected. At the level of experimental material different aspects of pulmonary toxiferousness of gaseous ozone are brought, among that a parasympathetic reflex answer and induction of aseptic inflammatory reaction was examined. The contradictory aspects of gaseous ozone mutagenesis and carcinogenesis, and also data, are separately considered about the extrapulmonary toxic affecting of ozone on internal organs tissues.

Keywords: ozone, lungs, toxicity, maximum permissible concentration (MPC)

Вот уже в течение многих лет в различных областях медицины остается популярной озонотерапия, возможности которой со временем значительно увеличились. Это связано со значительным расширением области применения и увеличением арсенала методов, позволяющих эффективно и безопасно использовать озono-кислородную смесь, различные озонированные растворы и масла, обладающие рядом антиоксидантных, антигипоксантных, противовоспалительных, гепатопротекторных, анитоксических, иммуномодулирующих, реологических, антисептических и анестетических свойств [2, 5, 6].

Однако вопрос безопасности озона давно является междисциплинарным, противоречивым и поэтому достаточно спекулятивным. Ученые по сей день не могут разобраться, является ли озон лекарством или высокотоксичным поллютантом. При этом ортодоксальные критики очень часто отвергают воз-

можность более широкого и разностороннего анализа на первый взгляд токсичного вещества, тогда как сторонники в погоне за прогрессом и прибылью часто недобросовестно и поверхностно относятся к вопросам безопасности своих методов, тем самым дискредитируя озонотерапию [37, 42].

История токсичности озона послужила причиной многогранного исследования всех клинических и лабораторных аспектов токсического действия озона на различные органы и системы организма человека и служит поводом к тезису о неоспоримой токсичности озона уже в наши дни. Более того, существуют экологические исследования проблем тропосферного озона, образующегося в результате фотохимической реакции из предшественников-загрязнителей окружающей среды. Данные работы последовательно и аргументированно отстаивают позицию о бескомпромиссной и чрезвычайной вредности тропосферного озона, ссылаясь

на многочисленные исследования зарубежных университетов и правительственных организаций. Так, ВОЗ отнесла озон к веществам беспорогового действия, частично отрицая нормы предельно допустимой концентрации (ПДК), установленные для России и стран Европейского союза. По разным данным, озон обладает общетоксическим, раздражающим, канцерогенным, мутагенным, генотоксическим, гемолитическим, аллергическим действиями [7, 10, 29].

Вопросы дозиметрии озона активно изучаются последние три десятилетия. Наибольшая роль в исследовании токсичности различных концентраций и доз принадлежит зарубежным исследователям, прежде всего американской итальянской и германской группе ученых. Большинство оригинальных фундаментальных работ по дозиметрической токсичности озона при ингаляционном пути введения было сделано еще до 1998 года, подробно продемонстрировав все ее аспекты. В США этой проблеме уделяют пристальное внимание на протяжении уже нескольких десятилетий. В частности, в штате Калифорния существуют обширные государственные программы по изучению аэротоксичности озона в сфере экологии и медицины [12, 25].

Любое применение озона в медицинской практике начинается с обеспечения технической безопасности, связанной с возможностью присутствия определенного количества данного поллютанта в воздухе медицинских помещений. Несмотря на спорные подходы к токсичности озона, на территории России закреплена норма его предельно допустимой концентрации, равная для жилых зон 30 мкг/м^3 в сутки, для промышленных зон 100 мкг/м^3 в сутки. Для кратковременного контакта допустимой является концентрация озона не более 160 мкг/м^3 (в Европе не более 110 мкг/м^3). От данных норм отталкиваются отечественные и зарубежные государственные стандарты требований к медицинским и промышленным озонаторам, предусматривающие наличие надежных превентивных систем контроля и элиминации озона из воздуха рабочих помещений. Поэтому дозиметрическая оценка токсичности озона посредством его ингаляции является самой первостепенной и важной в токсикологии озона [3, 4, 7].

Ингаляция воздуха с различным содержанием озона представляет собой самый старый, классический путь введения озона в организм животных и человека с целью оценки его дозиметрической токсичности. Концентрация озона во вдыхаемой смеси является самой основной характеристикой, определяющей негативные последствия

озоновой экспозиции. На животных моделях в одних экспериментах доказано, что четырехчасовой контакт с газообразным озоном в концентрации 15 мг/л приводит к летальным исходам у большинства животных, в других исследованиях зафиксирована смерть животных при трехчасовом контакте с озоном в концентрации 20 мг/л [33, 41].

Большинство исследований по вопросу о биологическом действии озона сосредотачивается вокруг легочных реакций на него, причем упор делается на выявление его токсичности. Количественные измерения показывают, что по токсичности озон примерно равен боевым отравляющим веществам и превосходит синильную кислоту. Так, известно, что концентрация озона в воздухе 2 мг/л вызывает появление неприятных симптомов (кашель, жжение гортани, слабость), если человек пребывал в таком помещении несколько секунд. Пятиминутное пребывание вызывает отек легких, а десятиминутное – летальный исход [1].

Не смотря на первостепенность значения концентрации озона в токсикологии озонсодержащих газовых смесей, для определения суммарной дозы озона классически используются еще как минимум интенсивность (глубина, частота) дыхания и длительность экспозиции озона. Даже если не брать во внимание все индивидуальные различия в ответной реакции субъектов на воздействие озона, то дозиметрическая токсичность озона тяжело поддается стандартизации, так как из трех вышеописанных факторов вытекает множество условий, таких, как режимы активности субъектов и режимы экспозиции озона, а также физиологические характеристики легких. К тому же, легкие выступают одновременно мишенью и посредником токсического воздействия [9, 20].

Кроме того, исследования дозиметрической токсичности озона, как и других токсических веществ, сталкиваются с проблемой экстраполяции токсических порогов с животного на человеческий уровень. Так, экспериментальные исследования показали токсический ответ на разные дозы озона в расчете на килограмм массы тела для различных видов животных даже при непрерывной экспозиции, что говорит о существенных видовых различиях в отношении токсических порогов для доз озона [17, 34, 47].

Даже при экстракорпоральном воздействии озона на отдельные клетки и фракции белков отмечают расхождения дозиметрической токсичности у животных и человека. Так, исследования на человеческих и мышиных макрофагах показали признаки токсичности при 40 мг/л у первых и отсут-

ствие какой-либо токсичности при 100 мг/л у вторых [16].

Некоторые исследователи сталкиваются с проблемой отсутствия линейной связи между концентрацией озона во вдыхаемом воздухе и степенью интоксикации [24].

В литературе большинство исследователей дыхательной токсичности озона не рассматривает концентрацию озона выше 5 мг/л, чаще интересуясь вопросами длительности и режимов экспозиции, либо сравнивая негативное значение концентрации с ролью других показателей. Реже встречаются работы, где при равной непрерывной экспозиции происходит сравнение негативности различных концентраций озона [11, 26, 44].

Токсичность озона по отношению к легким имеет множество аспектов, основными из которых являются три. Львиная доля острых респираторных нарушений при вдыхании высоких концентраций озона связана с рефлекторной активацией парасимпатической нервной системы. Исследователями достаточно давно доказано, что озон вызывает рефлекторный спазм гладкой мускулатуры бронхов через активацию холинергических волокон блуждающего нерва путем повышения их чувствительности к ацетилхолину и гистамину [18, 38, 39].

Некоторые авторы акцентируют свое внимание на С-волоках парасимпатической нервной системы легких для объяснения причин легочной дисфункции, выявляя большое значение субстанции Р в активации данных волокон. Это играет огромную роль в большей части респираторных нарушений, препятствуя максимальному вдоху, снижая жизненную емкость легких и скорость выдоха, а также создавая дыхательный дискомфорт, кашель и иногда боли при дыхании [8, 27, 30].

Вторым аспектом токсичности озона в легких является индукция воспаления. Воспалительная реакция на воздействие озона в легких не имеет специфичный характер и аналогична асептическому воспалению в других органах. Озон индуцирует образование воспалительных медиаторов, повреждающих клетки легочной ткани с последующей активацией альвеолярных макрофагов и фагоцитированием поврежденных клеток. За первых несколько часов после начала воспаления происходит миграция нейтрофилов и эозинофилов из крови. При дальнейшем протекании воспаления начинается приток моноцитов крови в легкие с образованием макрофагов. Данный процесс более медленный, так как для образования полноценных макрофагов из моноцитов необходимо как минимум несколько часов. Макрофаги до-

минируют в легочной ткани от нескольких дней до нескольких недель, что при более серьезном воспалении определяется увеличением выработки моноцитов красным костным мозгом. Макрофагальная инфильтрация может продолжаться до нескольких лет, пока не закончится индуцированное озоном воспаление [19].

При этом озон в основном не проникает глубоко в ткань легких, а реагирует либо с мембранами эпителиальной выстилки либо с бронхоальвеолярной жидкостью. При контакте с бронхоальвеолярной жидкостью происходит образование альдегидов, гидроксипероксидов и озонидов, воздействующих на липиды эпителия с образованием медиаторов воспаления, непосредственно участвующих в клеточном повреждении, а также фактора активации тромбоцитов и цитокинов [31, 35].

Генотоксичность озона в легких является третьим аспектом, который изучается с конца прошлого века и является актуальным прежде всего в плане необходимости ответа на вопрос о его канцерогенности. В частности, для проверки индуцирования озоном мутаций, приводящих к онкологическим последствиям, R.C. Sills с соавторами были изучены мутации протоонкогена K-ras в легких мышей. Результаты показали, что озон вызывает прямые и косвенные мутации в этом гене и может приводить к злокачественному перерождению [23].

Несмотря на неопровержимую мутагенность озона, его канцерогенность в легких имеет очень слабую доказательную базу. Так, R.A. Herbert с соавторами смогли проследить статистически значимое увеличение случаев образования аденокарциномы в легких только у самок-мышей после более чем двухлетнего хронического контакта животных с озоном в концентрации 1 мг/л (максимальная концентрация в данном исследовании). При этом абсолютной достоверности образования карциномы у самцов выявлено не было. Аналогичные исследования на крысах не дали никаких достоверных доказательств канцерогенности озона. Однако при длительном хроническом воздействии озона в легких животных происходили доброкачественные клеточные трансформации эпителия как верхних дыхательных путей, так и легких. При этом в легких происходил гистиоцитоз, метаплазия бронхо-альвеолярного эпителия, утолщение эпителиальной выстилки и фиброз. В верхних дыхательных путях был зафиксирован гиалиноз, гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия переходного и респираторного эпителия, а также атрофия обонятельного эпителия [45, 46].

Клеточная метаплазия и гиперплазия в легких является основной причиной толерантности к озону при длительном хроническом контакте с ним. Так, C.G. Plorper установил дозозависимое увеличение количества нереснитчатого эпителия бронхиол (клетки Клара и альвеолоциты 2 типа) с заменой им реснитчатых клеток, наиболее чувствительных к токсическому действию озона, при более чем двухмесячном контакте животных с озоном. Механизм адаптации сводится к замене реснитчатых клеток клетками (альвеолоциты 2 типа, макрофаги), богатыми антиоксидантами и протеолитическими ферментами, способными противостоять хронической агрессии озона. Также защитным механизмом является увеличение фибробластов и коллагеновых волокон в интерстиции и утолщение базальной мембраны, что после прекращения озоновой экспозиции ведет к необратимому интерстициальному фиброзу и сокращению дыхательной поверхности. Данный процесс может привести к обструктивной болезни легких и эмфиземе. Полученные результаты можно смело экстраполировать на человека, так как при исследовании различных видов животных (от грызунов до низших приматов) были получены аналогичные морфологические последствия со стороны легких [15, 32].

Озон при его вдыхании может вызывать токсические эффекты на ткани и органы вне дыхательных путей. При этом из-за высокой реакционной природы озона маловероятно, что он может непосредственно влиять на внелегочные ткани, однако продукты реакции озона могут поступать в кровоток и по нему распространяться из легких, токсически воздействуя на другие органы и ткани. Так Rahman I. обнаружил увеличение концентрации тиобарбитуровой кислоты, а также повышенную активность каталазы и глутатионпероксидазы в тканях сердца и мозга крыс с внутри- и внеклеточным их отеком. Другие исследования доказывают разрушительное влияние цитокинов (в частности, фактора некроза опухолей) и оксида азота, производимых альвеолярными макрофагами, активированными озоном, на ткань печени подопытных крыс [36, 40].

Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что ингаляция озоном может отрицательно влиять на работу сердца, провоцируя брадикардию, различные формы аритмий и блокад. При этом данные явления могут провоцировать как высокие, так и более низкие концентрации озона при одинаковом времени экспозиции. Эти данные дополняются выводами о функциональном ослаблении деятельности миокарда при ежедневном контакте живот-

ных с озоном в течение длительного времени [13, 14, 28].

Экспериментально и клинически доказано, что озон при длительном контакте с ним обладает иммунотоксичностью по отношению к Т-лимфоцитам, а также органам иммунной системы, включая селезенку и вилочковую железу, отрицательно влияя на гуморальный иммунитет и снижает резистентность животных и человека к различным инфекционным агентам. Кроме того, озон может оказывать угнетающее влияние на ростки кроветворения при длительном непрерывном контакте с ним в концентрации не менее 0,5 мг/л [21, 22, 43].

Таким образом, дыхательная токсичность озона может иметь место в независимости от его концентрации в воздухе, а токсическая доза озона зависит от огромного количества факторов и аспектов токсичности. Именно поэтому нормы ПДК озона в воздухе не являются окончательными и подлежат постоянному пересмотру.

Список литературы

1. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Нижний Новгород: Изд-во «Литра», 2003. – С. 3–25.
2. Баллюзек Ф.В. Озон в медицине. / Ф.В. Баллюзек, З.И. Ачба, В.П. Челибанов. – Санкт-Петербург: Изд-во ООО «Сезам-Принт», 2005. – 176 с.
3. ГОСТ 31829-2012. Оборудование озонаторное. Требования безопасности. Официальное издание. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. Использование и издательское оформление. – М.: Стандартинформ, 2013. – 7 с.
4. Кузьмичев П.П. Клиническое применение медицинского озона в педиатрии. / П.П. Кузьмичев, Н.Е. Кузьмичева. – Хабаровск: Изд-во центр ИПКСЗ, 2012. – С. 17–24.
5. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии. / О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, И.А. Грибкова. – Н. Новгород: Изд-во «Вектор-ТиС», 2008. – С. 326.
6. Методики применения озона в медицине. / И.П. Шмакова, Е.И. Назаров, Е.И. Якименко и др. – Методические рекомендации. – Киев, 2004. – С. 39.
7. Милев В.А. Ядовитый озон. Новая экологическая угроза для России. / В.А. Милев, С.Н. Котельников // Экология и жизнь. – 2008. – № 2(75). – С. 52–56.
8. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. / J.C. Coleridge, H.M. Coleridge, E.S. Schelegle, J.F. Green // J. Appl. Physiol. – 1993. – № 74. – P. 2345–2352.
9. Adams W.C. Relation of pulmonary responses induced by 6.6-hour exposures to 0.08 ppm ozone and 2-hour exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. / W.C. Adams // Inhal. Toxicol. – 2003. – Vol. 15, № 8. – P. 745–759.
10. Baeza A. Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress. / A. Baeza, F. Marano // Med. Sci (Paris). – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 497–501.
11. Biomarkers of oxidative stress study iv: ozone exposure of rats and its effect on antioxidants in plasma and bronchoalveolar lavage fluid. / M.B. Kadiiska, G.E. Hatch, A. Nyska et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 51, № 9. – P. 1636–1642.
12. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. / V. Bocci // Br. J. Biomed Sci. – 2006. – Vol. 216, № 3. – P. 493–504.
13. Cardiac dysfunction subsequent to chronic ozone exposure in rats. / R.S. Perepu, D.E. Dostal, C. Garcia et al. // Mol. Cell Biochem. – 2012. – Vol. 360, № 1–2. – P. 339–345.
14. Chiu H.F. Air pollution and emergency room visits for arrhythmias: are there potentially sensitive groups? / H.F. Chiu,

- C.Y. Yang. // J. Toxicol. Environ. Health. – 2009. – Vol. 72, № 13. – P. 817–823.
15. Dose-dependent tolerance to ozone. I. Tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months' exposure. / C.G. Plopper, F.P. Chu, C.J. Haselton et al. // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 144, № 2. – P. 404–420.
16. Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. / V. Cardile, X. Jiang, A. Russo et al. // Cell Biol. Toxicol. – 1995. – Vol. 11, № 1. – P. 11–21.
17. Freed A.N. Antioxidant transport modulates peripheral airway reactivity and inflammation during ozone exposure. / A.N. Freed, R. Cueto, W.A. Pryor // J. Appl. Physiol. – 1999. – № 87. – P. 1595–1603.
18. Gertner A. Effects of ozone on peripheral lung reactivity. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman // J. Appl. Physiol. – 1983. – № 55. – P. 777–784.
19. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. / A.C. Guyton, J.E. Hall // Philadelphia, PA: WB Saunders Company. – 1996. – 1148 p.
20. Hazucha M.J. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. / M.J. Hazucha, L.J. Folinsbee, E.Jr. Seal // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146, № 6. – P. 1487–1493.
21. Histopathologic evaluation of lung and extrapulmonary tissues show sex differences in Klebsiella pneumoniae – infected mice under different exposure conditions. / A.N. Mikerov, T.K. Cooper, G. Wang et al. // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 176–190.
22. Immunologic and hematologic consequences in mice of exposure to ozone. / J.W. Goodman, F.E. Peter-Fizaine, S.G. Shipcock et al. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 243–252.
23. Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. / R.C. Sills, H.L. Hong, A. Greenwell et al. // Carcinogenesis. – 1995. – № 16. – P. 1623–1628.
24. Lippmann M. The search for non-linear exposure-response relationships at ambient levels in environmental epidemiology. / M. Lippmann // Nonlinearity Biol. Toxicol. Med. – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 125–144.
25. Lloyd A.C. Review of the California ambient air quality standard for ozone. / A.C. Lloyd // California Environmental Protection Agency Air Resources Board: California 2005. – Vol. 3. – Chapt. P. 9–11.
26. Newborn mice differ from adult mice in chemokine and cytokine expression to ozone, but not to endotoxin. / C.J. Johnston, G. Oberdorster, R. Gelein, J.N. Finkelstein // Mediators Inflamm. – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 205–224.
27. Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. / A.N. Passannante, M.J. Hazucha, P.A. Bromberg et al. // J. Appl. Physiol. – 1998. – № 85. – P. 1863–1870.
28. Overt and latent cardiac effects of ozone inhalation in rats: evidence for autonomic modulation and increased myocardial vulnerability. / A.K. Farraj, M.S. Hazari, D.W. Winsett et al. // Environ. Health Perspect. – 2012. – Vol. 120, № 3. – P. 348–354.
29. Ozone and cardiovascular injury. / V. Srebot, E.A. Gianicolo, G. Rainaldi et al. // Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – № 7. – P. 30.
30. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. / M.E. Hazbun, R. Hamilton, A. Holian, W.L. Eschenbacher // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. – Vol. 9, № 5. – P. 568–572.
31. Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. / M.W. Frampton, W.A. Pryor, R. Cueto et al. // Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, № 4 (Pt 1). – P. 1134–1137.
32. Paige R.C. Acute and chronic effects of ozone in animal models. / R.C. Paige, C.G. Plopper // In: Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R., editors. Air pollution and health. – London: Academic Press. – 1999. – P. 530–557.
33. Peavy D.L. Toxicologic interactions between ozone and bacterial endotoxin. / D.L. Peavy, E.J. Fairchild // Environ. Res. – 1987. – Vol. 42, № 1. – P. 63–71.
34. Plopper C.G. Relationship of inhaled ozone concentration to acute tracheobronchial epithelial injury, site-specific ozone dose, and glutathione depletion in rhesus monkeys. / C.G. Plopper, G.E. Hatch, V. Wong et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1998. – Vol. 19, № 3. – P. 387–399.
35. Pryor W.A. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. / W.A. Pryor, G.L. Squadrito, M. Friedman // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19, № 6. – P. 935–941.
36. Rahman I. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – Vol. 12, № 4. – P. 323–326.
37. Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflations. / V. Bocci, I. Zanardi, E. Borrelli, V. Travagli // J. Pharm. Pharmacol. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 482–489.
38. Responses of the lung periphery to ozone and histamine. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman et al. // J. Appl. Physiol. – 1983. – № 55. – P. 640–646.
39. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. / W.S. Beckett, W.F. McDonnell, D.H. Horstman, D.E. House // J. Appl. Physiol. – 1985. – № 59. – P. 1879–1885.
40. Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // Toxicol. Lett. – 1998. – Vol. 102–103. – P. 289–293.
41. Sagai M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // Med. Gas Res. – 2011. – Vol. 29, № 1. – doi:10.1186/2045-9912-1-29.
42. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // Med. Res. Rev. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 646–682.
43. The effects of ozone on immune function. / G.J. Jakab, E.W. Spannake, B.J. Canning et al. // Environ. Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, № 2. – P. 77–89.
44. The effect of ozone exposure on the release of eicosanoids in guinea-pig BAL fluid in relation to cellular damage and inflammation. / H.J. van Hoof, F.J. Zijlstra, H.P. Voss et al. // Mediators Inflamm. – 1997. – Vol. 6, № 5–6. – P. 355–361.
45. Toxicology and carcinogenesis studies of ozone and ozone 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Fischer-344/N rats. / G.A. Boorman, R. Hailey, S. Grumbein et al. // Toxicol. Pathol. – 1994. – № 22. – P. 545–554.
46. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice. / R.A. Herbert, J.R. Hailey, S. Grumbein et al. // Toxicol. Pathol. – 1996. – № 24. – P. 539–548.
47. Van Bree L. Dose-effect models for ozone exposure: tool for quantitative risk estimation. / L. Van Bree, M. Marra, H.J. Van Scheindelen et al. // Toxicol. Lett. – 1992. – № 82–83. – P. 317–321.

References

1. Alehina S.P. Ozonoterapija: klinicheskie i jeksperimentalnye aspekty. / S.P. Alehina, T.G. Shherbatjuk. Nizhnij Novgorod: Izd-vo «Litra», 2003. pp. 3–25.
2. Balljuzek F.V. Ozon v medicine. / F.V. Balljuzek, Z.I. Achba, V.P. Chelibanov. Sankt-Peterburg: Izd-vo OOO «Sezam-Print», 2005. 176 p.
3. GOST 31829-2012. Oborudovanie ozonatornoe. Trebovaniya bezopasnosti. Oficialnoe izdanie. Mezhsudarstvennyj sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii. Ispolzovanie i izdatelskoe oformlenie. M.: Standartinform, 2013. 7 p.
4. Kuzmichev P.P. Klinicheskoe primenenie medicinskogo ozona v pediatrii. / P.P. Kuzmichev, N.E. Kuzmicheva. Habarovsk: Izd-vo centr IPKSZ, 2012. pp. 17–24.
5. Maslennikov O.V. Rukovodstvo po ozonoterapii. / O.V. Maslennikov, K.N. Kontorshhikova, I.A. Gribkova. N. Novgorod: Izd-vo «Vektor-TiS», 2008. pp. 326.
6. Metodiki primenenija ozona v medicine. / I.P. Shmakova, E.I. Nazarov, E.I. Jakimenko i dr. Metodicheskie rekomendacii. Kiev, 2004. pp. 39.
7. Miljaev V.A. Jadovitij ozon. Novaja jekologicheskaja ugroza dlja Rossii. / V.A. Miljaev, S.N. Kotelnikov // Jekologija i zhizn. 2008. no. 2(75). pp. 52–56.
8. Acute inhalation of ozone stimulates bronchial C-fibers and rapidly adapting receptors in dogs. / J.C. Coleridge, H.M. Coleridge, E.S. Schelegle, J.F. Green // J. Appl. Physiol. 1993. no. 74. pp. 2345–2352.
9. Adams W.C. Relation of pulmonary responses induced by 6.6-hour exposures to 0.08 ppm ozone and 2-hour exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. / W.C. Adams // Inhal. Toxicol. 2003. Vol. 15, no. 8. pp. 745–759.

10. Baeza A. Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress. / A. Baeza, F. Marano // *Med. Sci (Paris)*. 2007. Vol. 23, no. 5. pp. 497–501.
11. Biomarkers of oxidative stress study iv: ozone exposure of rats and its effect on antioxidants in plasma and bronchoalveolar lavage fluid. / M.B. Kadiiska, G.E. Hatch, A. Nyska et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 51, no. 9. pp. 1636–1642.
12. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. / V. Bocci // *Br. J. Biomed Sci.* 2006. Vol. 216, no. 3. pp. 493–504.
13. Cardiac dysfunction subsequent to chronic ozone exposure in rats. / R.S. Perepu, D.E. Dostal, C. Garcia et al. // *Mol. Cell Biochem.* 2012. Vol. 360, no. 1–2. pp. 339–345.
14. Chiu H.F. Air pollution and emergency room visits for arrhythmias: are there potentially sensitive groups? / H.F. Chiu, C.Y. Yang. // *J. Toxicol. Environ Health.* 2009. Vol. 72, no. 13. pp. 817–823.
15. Dose-dependent tolerance to ozone. I. Tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months' exposure. / C.G. Plopper, F.P. Chu, C.J. Haselton et al. // *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 144, no. 2. pp. 404–420.
16. Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. / V. Cardile, X. Jiang, A. Russo et al. // *Cell Biol. Toxicol.* 1995. Vol. 11, no. 1. pp. 11–21.
17. Freed A.N. Antioxidant transport modulates peripheral airway reactivity and inflammation during ozone exposure. / A.N. Freed, R. Cueto, W.A. Pryor // *J. Appl. Physiol.* 1999. no. 87. pp. 1595–1603.
18. Gertner A. Effects of ozone on peripheral lung reactivity. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman // *J. Appl. Physiol.* 1983. no. 55. pp. 777–784.
19. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. / A.C. Guyton, J.E. Hall // Philadelphia, PA: WB Saunders Company. 1996. 1148 p.
20. Hazucha M.J. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. / M.J. Hazucha, L.J. Folinsbee, E.Jr. Seal // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146, no. 6. pp. 1487–1493.
21. Histopathologic evaluation of lung and extrapulmonary tissues show sex differences in *Klebsiella pneumoniae* infected mice under different exposure conditions. / A.N. Mikerov, T.K. Cooper, G. Wang et al. // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 3, no. 3. pp. 176–190.
22. Immunologic and hematologic consequences in mice of exposure to ozone. / J.W. Goodman, F.E. Peter-Fizaine, S.G. Shipcock et al. // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1989. Vol. 9, no. 3. pp. 243–252.
23. Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. / R.C. Sills, H.L. Hong, A. Greenwell et al. // *Carcinogenesis*. 1995. no. 16. pp. 1623–1628.
24. Lippmann M. The search for non-linear exposure-response relationships at ambient levels in environmental epidemiology. / M. Lippmann // *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* 2005. Vol. 3, no. 1. pp. 125–144.
25. Lloyd A.C. Review of the California ambient air quality standard for ozone / A.C. Lloyd // California Environmental Protection Agency Air Resources Board: California 2005. Vol. 3. Chapt. pp. 9–11.
26. Newborn mice differ from adult mice in chemokine and cytokine expression to ozone, but not to endotoxin. / C.J. Johnston, G. Oberdorster, R. Gelein, J.N. Finkelstein // *Mediators Inflamm.* 2000. Vol. 12, no. 3. pp. 205–224.
27. Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. / A.N. Passannante, M.J. Hazucha, P.A. Bromberg et al. // *J. Appl. Physiol.* 1998. no. 85. pp. 1863–1870.
28. Overt and latent cardiac effects of ozone inhalation in rats: evidence for autonomic modulation and increased myocardial vulnerability. / A.K. Farraj, M.S. Hazari, D.W. Winsett et al. // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120, no. 3. pp. 348–354.
29. Ozone and cardiovascular injury. / V. Srebot, E.A. Gianicolo, G. Rainaldi et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2009. no. 7. pp. 30.
30. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. / M.E. Hazbun, R. Hamilton, A. Holian, W.L. Eschenbacher // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. Vol. 9, no. 5. pp. 568–572.
31. Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. / M.W. Frampton, W.A. Pryor, R. Cueto et al. // *Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159, no. 4 (Pt 1). pp. 1134–1137.
32. Paige R.C. Acute and chronic effects of ozone in animal models. / R.C. Paige, C.G. Plopper // In: Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R., editors. *Air pollution and health*. London: Academic Press. 1999. pp. 530–557.
33. Peavy D.L. Toxicologic interactions between ozone and bacterial endotoxin. / D.L. Peavy, E.J. Fairchild // *Environ. Res.* 1987. Vol. 42, no. 1. pp. 63–71.
34. Plopper C.G. Relationship of inhaled ozone concentration to acute tracheobronchial epithelial injury, site-specific ozone dose, and glutathione depletion in rhesus monkeys. / C.G. Plopper, G.E. Hatch, V. Wong et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998. Vol. 19, no. 3. pp. 387–399.
35. Pryor W.A. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. / W.A. Pryor, G.L. Squadrito, M. Friedman // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19, no. 6. pp. 935–941.
36. Rahman I. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // *Free Radic. Biol. Med.* 1992. Vol. 12, no. 4. pp. 323–326.
37. Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflations. / V. Bocci, I. Zanardi, E. Borrelli, V. Travagli // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64, no. 4. pp. 482–489.
38. Responses of the lung periphery to ozone and histamine. / A. Gertner, B. Bromberger-Barnea, R. Traystman et al. // *J. Appl. Physiol.* 1983. no. 53. pp. 640–646.
39. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. / W.S. Beckett, W.F. McDonnell, D.H. Horstman, D.E. House // *J. Appl. Physiol.* 1985. no. 59. pp. 1879–1885.
40. Role of inflammatory cytokines and nitric oxide in hepatic and pulmonary toxicity. / I. Rahman, G.D. Massaro, D. Massaro // *Toxicol. Lett.* 1998. Vol. 102–103. pp. 289–293.
41. Sagai M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // *Med. Gas Res.* 2011. Vol. 29, no. 1. doi:10.1186/2045-9912-1-29.
42. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // *Med. Res. Rev.* 2009. Vol. 29, no. 4. pp. 646–682.
43. The effects of ozone on immune function. / G.J. Jakab, E.W. Spannhake, B.J. Canning et al. // *Environ. Health Perspect.* 1995. Vol. 103, no. 2. pp. 77–89.
44. The effect of ozone exposure on the release of eicosanoids in guinea-pig BAL fluid in relation to cellular damage and inflammation. / H.J. van Hoof, F.J. Zijlstra, H.P. Voss et al. // *Mediators Inflamm.* 1997. Vol. 6, no. 5–6. pp. 355–361.
45. Toxicology and carcinogenesis studies of ozone and ozone 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Fischer-344/N rats. / G.A. Boorman, R. Hailey, S. Grumbein et al. // *Toxicol. Pathol.* 1994. no. 22. pp. 545–554.
46. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice / R.A. Herbert, J.R. Hailey, S. Grumbein et al. // *Toxicol. Pathol.* 1996. no. 24. pp. 539–548.
47. Van Bree L. Dose-effect models for ozone exposure: tool for quantitative risk estimation. / L. Van Bree, M. Marra, H.J. Van Scheindelen et al. // *Toxicol. Lett.* 1992. no. 82–83. pp. 317–321.

Рецензенты:

Волков Ю.М., д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 1 НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Красноярск ОАО «РЖД», г. Красноярск;
Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. профессора Ю.М. Лубенского Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

УДК 616 – 079.2:612.014.423

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ (КД)

Матвеева Л.И.*ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: vgmu2011@yandex.ru*

Информативность, неинвазивность, доступность, безболезненность, легкость в использовании и отсутствие ограничений в применении у детей моложе 5 лет – безусловные требования, предъявляемые современной медициной к методам диагностики. Всем этим требованиям в полной мере соответствует метод компьютерной дермографии (КД), получивший в последние годы широкое распространение в клинике. Базовым параметром выбрано электрическое сопротивление эпидермиса постоянному току. При использовании данного способа измерения этого параметра производится минимальное воздействие на кожу, при этом наблюдается широкий диапазон измерений, высокая разрешающая способность и повторяемость результатов (Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.В. Пономарёв, 1987). Предпосылками для создания метода КД послужили рефлексодиагностика и аурикулодиагностика, основанные на идее взаимной зависимости внутренних органов и их точечных проекций на ушную раковину (А.А. Беляев, 1980; М.М. Акулина, А.А. Рыбченко, В.Т. Соломонов и др., 1981; Н.Н. Богданов, А.Г. Качан, 1983; Г.Н. Барашков, Б.П. Расторгуев, Н.Г. Староверов, 1984; Гаваа Лувсан, 1991). Указанные выше теоретические и экспериментальные результаты исследований составили основу принципиально нового диагностического метода компьютерной дермографии (КД). Метод КД отличается простотой эксплуатации диагностического комплекса за счёт использования компьютера при съёме и обработке исходных данных (Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.В. Пономарёв, 1987; А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, Ю.Л. Лебедев и др., 2007).

Ключевые слова: метод компьютерной дермографии и электрофизиологические основы его применения

THE METHOD OF COMPUTER DERMOGRAPHY AND ELECTROPHYSIOLOGICAL BASIS OF ITS APPLICATION

Matveeva L.I.*State Budget Education Institution (SBEI) of Higher Professional Education (HPE)
«Pacific state medical university (PSMU)» of Ministry of Public Health of Russian Federation,
Vladivostok, e-mail: vgmu2011@yandex.ru*

Informativity, non-invasivity, accessibility (availability), lightness in utilization and absence of limitation in application in children in the age younger 5 years – absolute requests producing by modern medicine for diagnostic methods. For all these requests completely correspond the method of the computer dermography (CD), received in the modern years the wide spreading in the clinics. The base parameter was used electric epidermis to constant current. In the use of this method of the measure of this parameter carry out of the minimum influence on the scene, in this case observe wide range of the measures of this parameter, high permit ability and repetition of the results. (G.A. Shabanov, A.A. Rybchenko, Ju.V. Ponomarev, 1987). The of the base of the computer dermography (CD) method was reflexodiagnostics and auriculodiagnostics. (A.A. Beljaev, 1980; M.M. Akulina, A.A. Rybchenko, V.T. Solomonov i dr., 1981; N.N. Bogdanov, A.G. Kachan, 1983; G.N. Barashkov, B.P. Rastorguev, N.G. Staroverov, 1984; Gavaa Luvsan, 1991). These theoretic and experimental data of the investigations was put in the base of the principle new diagnostic method of the computer dermography (CD). The method of the computer dermography distinguish of the simply use of the diagnostic complex because of the computer use in the steel output and treat (work up) of the initial data (G.A. Shabanov, A.A. Rybchenko, Ju.V. Ponomarev, 1987; A.A. Rybchenko, G.A. Shabanov, Ju.L. Lebedev i dr., 2007).

Keywords: computer dermography (CD) and electrophysiological bases of its application

Информативность, неинвазивность, доступность, безболезненность, легкость в использовании и отсутствие ограничений в применении у детей моложе 5 лет – безусловные требования, предъявляемые современной медициной к методам диагностики. Всем этим требованиям в полной мере соответствует метод компьютерной дермографии (КД), получивший в последние годы широкое распространение в клинике (Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.В. Пономарёв, 1987).

Предпосылками для создания метода КД послужили рефлексодиагностика и аурикулодиагностика, основанные на идее взаим-

ной зависимости внутренних органов и их точечных проекций на ушную раковину (А.А. Беляев, 1980; Н.Н. Богданов, А.Г. Качан, 1983; Г.Н. Барашков, Б.П. Расторгуев, Н.Г. Староверов, 1984). В трактатах восточной медицины говорится, что в ушной раковине происходит скопление главных линий, при помощи которых ухо связано с другими органами (О.П. Баранов, А.Т. Качан, В.П. Запольская, 1974; М.М. Акулина, А.А. Рыбченко, В.Т. Соломонов и др., 1981; Гаваа Лувсан, 1991). На это указывает Г.А. Захарьин (1885). Подробный анализ локализации отражения болей и областей повышенной чувствительности принадлежат

Геду (1889) (Я.И. Ажипа, 1990). На основании этого был создан метод аурикулодиагностики и аурикулотерапии, получивший широкое распространение в Японии и Европе. В 1957 году после шестилетних исследований, проверив восточные каноны и описав собственный опыт, французский врач Ножье опубликовал топографическую карту точек и зон области ушной раковины, являющихся проекциями определённых частей тела и внутренних органов. Возникновение болезненных зон, по автору, обусловлено особенностями иннервации кожи ушной раковины, которая осуществляется тройничным, блуждающим нервами и тесно с ними связанными симпатическими волокнами (Е.С. Вельховер, Г.В. Кушнир, 1990) [1, 2].

Цель исследования

Изучить возможность применения принципиально нового метода КД в детском возрасте.

Материалы и методы исследования

Метод компьютерной дермографии (КД) основан на измерении электрофизиологической информации о состоянии кожного покрова человека на базе программно-аппаратного комплекса «Лучезар». Основу технологии составляет метод компьютерной дермографии (КД) и устройство – Дермограф компьютерный для топической диагностики заболеваний внутренних органов человека (ДгКТД-01) (регистрационное удостоверение № ФС022а2004/0892-04 от 18.11.04 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) [5, 6, 7, 8].

Для решения поставленных задач комплексной оценки здоровья детей и подростков больных БА использован аппаратно-программный комплекс «Лучезар», составной частью которого является Дермограф компьютерный для топической диагностики заболеваний внутренних органов человека (ДгКТД-01) (регистрационное удостоверение № ФС022а2004/0892-04 от 18.11.04 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития), позволяющий получать параметрические характеристики показателей здоровья детей и подростков и проводить их корреляционный анализ с показателями. Система ДгКТД – 01 состоит из блока измерения (1), приемника ИК-излучений (2) и микро – ЭВМ IBM-PC. Связь между блоками осуществляется по инфракрасному каналу связи. Снятие информации производится с помощью графитовых электродов: активного на шупе (3) и индифферентного (4), закрепляемого на пальце обследуемого. Измерительный шуп производит полуавтоматический съем электрофизиологических параметров с 183 микрзон обеих ушных раковин на постоянном стабилизированном токе (1–2 наноампера) с прикладываемым напряжением не более 5 вольт. Сканирование проводится по специально разработанным маршрутам, записанным в памяти ЭВМ, легким, скользким движением, не приносящим пациенту чувство дискомфорта (А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, 1997) [5, 6, 7].

Метод компьютерной дермографии (КД) основан на измерении электрофизиологической информации о состоянии кожного покрова человека. В основу метода КД положены исследования в области физиологии, нейрофизиологии (Е.С. Вельховер, 1972; В.И. Квирчишвили, 1983; В.Б. Долго-Сабуров, 1985; Е.Л. Мачерет и др., 1986; Р.М. Шакуров, Н.А. Семенов, 1987), в которых доказана связь внутренних органов с соответствующими областями кожи тела и ушной раковины посредством вегетативной нервной системы (ВНС). В работах этих авторов исследована висцеросоматическая интеграция, заключающаяся в том, что на одном сегментарном нервном центре объединяется информация с соматических (кожных) и висцеральных рецепторов (В.Г. Вогралик, М.В. Вогралик, В.И. Клименов, 1989; Н. Jarricot, 1974; F.R. Bahr, 1977; M. Romoli, 1989; P. Jihua, 1990) [3].

Клинические исследования (О.П. Баранов, 1974; Г.И. Лисина, Ф.Г. Портнов, 1981; В.Т. Никифоров, 1984; Д.М. Табеева, 1987; В.И. Клименко, 1989) позволили четко установить взаимосвязь состояния внутренних органов и электропроводности точек на поверхности ушной раковины. Колебания электропроводности эпидермиса ушной раковины связаны с характером и степенью выраженности патологии во внутренних органах. Теоретической предпосылкой для создания метода КД явились исследования В.К. Васильевой (1965), которая впервые изучила дерматомы для диагностики заболеваний внутренних органов посредством измерения электропроводности кожи и кожногальванических, кожнополяризационных потенциалов [3, 4].

Результаты исследования и их обсуждение

Авторами метода разработано устройство для неинвазивного измерения динамики топографического распределения электрокожного сопротивления, которое позволило по характеристике проницаемости эпидермиса судить о распределении активности в вегетативных центрах, связанных, как известно, и с внутренними органами (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1988). В результате исследований выявлена фундаментальная связь параметров биологического ритма функции органа с координатами его вегетативных связей вдоль оси сегментированного отдела центральной нервной системы (ЦНС) (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1985). Была построена математическая модель пространственно-временной организации физиологических функций организма, благодаря которой появилась возможность пространственно «сегментировать» ушную раковину и выявить взаимосвязь состояния кожных покровов с внутренними органами человека. Кожная поверхность ушной раковины имеет метамерные связи со всеми без исключения сегментами ЦНС и практически не имеет потовых желез. Она идеально подходит для снятия профилей возбудимости сегментар-

ных вегетативных центров по длине спинного мозга (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1988; 1991).

Полученные теоретические и экспериментальные данные легли в основу создания принципиально нового метода – компьютерной дермографии, который позволяет, используя системный подход, получить интегративную оценку состояния всего организма и дифференцировать информацию о каждом его элементе – метамере и входящих в него нейротомов, склеротомов, ангиотомов, висцеротомов и миотомов (Г.А. Шабанов, 1994) [6, 7, 8].

В организации человеческого организма, в особенности трофического обеспечения органов и тканей, сохраняется сегментарный (метамерный) план строения, который является отражением строения сегментированного отдела центральной нервной системы (Я.И. Ажица, 1990). Кожа, особенно ее эпидермис, практически не имея функциональной иннервации, наиболее строго следует этому принципу. Ее трофическое обеспечение, температурная и болевая чувствительность организованы строго сегментарно, образуя дерматомы. Оценивая состояние или метаболизм каждого отдельного дерматома и их совокупности, можно судить об уровне активации сегментарных трофических центров в относительных единицах (В.К. Васильева, 1965). С этой целью авторами метода был разработан математический алгоритм, позволяющий по характеристике электропроницаемости эпидермиса судить о распределении активности в вегетативных, сегментарных центрах, связанных, как известно, и с внутренними органами. (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1991) [6, 7, 8].

В естественной активности мозга различают специфическую (фазную) активность, связанную с ответом различных структур на внешний раздражитель, и тоническую (фоновую). Тоническая активность определяет функциональное состояние различных областей мозга, формируется самим мозгом, присутствует всегда, вне зависимости от степени бодрствования организма и служит фоном для развития различной рефлекторной деятельности, определяя степень возбуждения, торможения, реактивности отдельного рефлекса. Отсутствие фоновой активности свидетельствует о полном торможении, а повышенная фоновая активность создает в определенном участке мозга гиперактивность, что вызывает на периферии повышенную возбудимость, реактивность рефлекторных звеньев. Соответственно для структурно-функцио-

нального элемента внутреннего органа различают функциональную и пластическую активность, т.е. непосредственно функцию и ее трофическое обеспечение. Первая обеспечивается функциональной иннервацией и фазной активностью нервной системы, вторая – адаптационно-трофической иннервацией и тонической активностью нервной системы.

Доказано, что трофическое влияние нервной системы, в первую очередь, направлено на поддержание дифференцированного состояния клеточных систем и снижения скорости их размножения. В то же время скорость деления базальных клеток является определяющим фактором организации структуры эпидермиса и прямо связана с его проницаемостью. Таким образом, нервная регуляция трофики эпидермиса одновременно оказывает влияние на состояние кожи – ее сопротивление электрическому току. В конечном итоге это является основой информативности электрофизиологических параметров кожи, связанных с резистентностью кожи протеканию электрического тока (И.П. Пшеничный, 1978; В.П. Логунов, 1979).

Известно, что регуляция физиологических функций живого организма осуществляется двумя путями: через внутреннюю среду организма – гуморальным путем и нервным путем с помощью центральной и вегетативной систем. Гуморальная и нервная регуляции настолько связаны между собой, что в условиях нормального функционирования их совершенно невозможно отделить друг от друга. Нервная регуляция осуществляется посредством сегментарных нервных центров, каждый из которых иннервирует лишь часть кожной территории. Гуморальная регуляция носит генерализованный характер и вызывает одинаковое изменение электрических параметров сразу на всей поверхности кожи. Кожа – единственный орган, для которого в нормальных условиях может быть получена информация, позволяющая отделить гуморальную регуляцию от нервной (А.М. Чернух, Е.П. Фролов, 1982). Это оказывается возможным при рассмотрении кожной поверхности как совокупности самостоятельных функциональных элементов эпидермиса, регулируемых нервной системой автономно в пределах своего дерматома. Задача упрощается ввиду того, что система функциональных элементов эпидермиса однородна на всем протяжении как в морфологическом, так и в функциональном плане и должна обеспечивать одинаковую проницаемость эпидермиса при одинаковой активности сегментарных

трофических центров на всем протяжении спинного мозга. Усиление тонической активности нервной системы в одном из сегментов спинного мозга по отношению к другим должно незамедлительно сказаться на состоянии эпидермиса соответствующего дерматома.

Таким образом, отклонение электрофизиологических параметров эпидермиса дерматома от средних значений по всей коже можно трактовать как отличие состояния данного сегментарного центра от состояния соседних сегментарных центров (В.К. Васильева, 1965; А.И. Лобченко, Т.А. Старожинская, А.Н. Зосимов, 1981; А.М. Чернух, Е.П. Фролов, 1982; Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко 1985, 1989).

Висцеросоматическая интеграция заключается в том, что на одном сегментарном центре (в нашем случае трофическом) объединяются информации с соматических и висцеральных рецепторов. Это эволюционно выработанное свойство помогает организму противостоять постоянно меняющимся факторам внешней среды, обеспечить соматические реакции вегетативным компонентом. Висцеро-соматическая интеграция прослеживается во всей иерархической цепи нервной системы от сегментарного до коркового и является френологической базой отражения состояния внутренних органов на кожных соматических сегментах (Я.И. Ажипа, 1990),

В результате специальной обработки топограмм электрофизиологических параметров кожи удалось зарегистрировать целый ряд стационарных и динамических процессов, разыгрывающихся на сегментарном уровне в вегетативном отделе центральной нервной системы в сверхмедленном диапазоне частот (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1989; Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, 2001). Авторами метода была найдена взаимосвязь параметров биологического ритма функции органа с его вегетативными координатами вдоль оси сегментированного отдела ЦНС и построена математическая модель пространственно-временной организации физиологических функций организма (Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко, 1988; 1989). Результатом работы стало выделение кожных областей стопы, ладони, ушной раковины, топики сегментарных вегетативных связей которых недостаточно изучена. Так, оказалось, что на стволовом уровне поверхность ушной раковины имеет метамерные связи со всеми без исключения сегментарными трофическими центрами. Учитывая, что топография соматических сегментов наружной

поверхности ушной раковины практически повторяет соматическую сегментацию спинального уровня, авторы метода проанализировали многолетний статистический материал, полученный путем снятия аурикулярных топограмм проницаемости эпидермиса как у здоровых, так и у больных с различными нозологическими формами. Были выявлены очаги аномальной активности в трофических центрах нервной системы и их функционально связанных комплексах (Соломонов, Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко и др., 1989). Авторами метода КД доказано, что на основе топографической картины очагов возбуждения-торможения в ЦНС возможна топическая диагностика заболеваний внутренних органов человека, прогноз их развития во времени. Перечисленные теоретические и экспериментальные результаты были положены в основу принципиально нового диагностического метода КД (Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, Ю.В. Пономарев, 1989) [6, 7, 8].

Выводы

Метод КД отличается доступностью применения в клинической медицине, неинвазивностью, высокой точностью, возможностью применения с детского возраста.

Список литературы

1. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы / Я.И. Ажипа. – М.: Наука, 1990. – 672 с.
2. Вогралик В.Г. К вопросу об аурикулярной экспресс-диагностике групп риска некоторых онкологических заболеваний / В.Г. Вогралик, М.В. Вогралик, В.И. Клименов // Значение для практической медицины традиционной и современной рефлексодиагностики: тезисы докладов Республиканской конференции – Горький, 1989. – С. 53–56.
3. Гаваа Л. Очерки методов восточной рефлексотерапии / Л. Гаваа. – Новосибирск: Наука, 1991. – 432 с.
4. Табеева Д.М. Диагностическое значение электропунктометрического исследования в рефлексотерапии / Д.М. Табеева // Сов. Медицина. – 1987. – № 5. – С. 44–46.
5. Рыбченко А.А. Автоматизированная технология мониторинга индивидуального здоровья людей на основе программно-аппаратного комплекса «Лучезар» / А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов, Ю.Л. Лебедев и др. // Рефлексология. – 2007. – № 3–4 (15–16). – С. 55–59.
6. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Максимов А.П. и др. Новые подходы к функционально-топической диагностике заболеваний внутренних органов человека на основе анализа ритмической активности головного мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 99–100.
7. Шабанов Г.А. К вопросу о пространственно-временной организации функций автономной нервной системы / Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, А.А. Рыбченко // Ритмология: проблемы и процессы современного развития: Тезисы докладов симпозиума. – Хабаровск, 1991. – С. 39–43.
8. Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Пегова Е.В. и др. Подходы к диагностике и коррекции заболеваний внутренних органов на основе анализа суммарной электрической активности головного мозга // Материалы научной сессии Общего собрания ДВО РАН «Фундаментальные науки – медицине» (Владивосток, 2006 г.) – Владивосток, 2006. – С. 128–152.

References

1. Azhipa Ja.I. Troficheskaja funkcija nervnoj sistemy / Ja.I. Azhipa. M.: Nauka, 1990. 672 p.
2. Vogralik V.G. K voprosu ob aurikuljarnoj jekspress-diagnostike grupp riska nekotoryh onkologicheskix zabolevanij / V.G. Vogralik, M.V. Vogralik, V.I. Klimenov // Znachenie dlja prakticheskoi mediciny tradicionnoj i sovremennoj refleksodiagnostiki: tezisy dokladov Respublikanskoj konferencii Gorkij, 1989. pp. 53–56.
3. Gavaa L. Ocherki metodov vostochnoj refleksoterapii / L. Gavaa. Novosibirsk: Nauka, 1991. 432 p.
4. Tabeeva D.M. Diagnosticheskoe znachenie jelektricheskogo issledovanija v refleksoterapii / D.M. Tabeeva // Sov. Medicina. 1987. no. 5. pp. 44–46.
5. Rybchenko A.A. Avtomatizirovannaja tehnologija monitoringa individualnogo zdorovja ljudej na osnove programmno-apparatnogo kompleksa «Luchezar» / A.A. Rybchenko, G.A. Shabanov, Ju.L. Lebedev i dr. // Refleksologija. 2007. no. 3–4 (15–16). pp. 55–59.
6. Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Maksimov A.P. i dr. Novye podhody k funkcionalno-topicheskoj diagnostike zabolevanij vnutrennih organov cheloveka na osnove analiza ritmicheskoi aktivnosti golovnogo mozga // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2012 no. 4. pp. 99–100.

7. Shabanov G.A. K voprosu o prostranstvenno-vremennoj organizacii funkcij avtonomnoj neravnoj sistemy / G.A. Shabanov, V.T. Solomonov, A.A. Rybchenko // Ritmologija: problemy i processy sovremennogo razvitija: Tezisy dokladov simpoziuma. Habarovsk, 1991. pp. 39–43.

8. Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Pegova E.V. i dr. Podhody k diagnostike i korrekcii zabolevanij vnutrennih organov na osnove analiza summarnoj jelektricheskoi aktivnosti golovnogo mozga // Materialy nauchnoj sessii Obshhego sobranija DVO RAN «Fundamentalnye nauki mediciny» (Vladivostok, 2006 g.) Vladivostok, 2006. pp. 128–152.

Рецензенты:

Бондарь Г.Н., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток;

Ишпахтин Ю.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

УДК 616.61

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА ТЕРРИТОРИИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Нагапетян Н.Т., Феоктистов Я.Е.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Целью исследования являлось изучение некоторых клинико-эпидемиологических аспектов течения гемоконтактных вирусных гепатитов на территории Пензенской области. Выполнено клинико-эпидемиологическое исследование, которое основывалось на ретроспективном анализе анамнестических сведений и клинико-лабораторных данных, полученных из амбулаторных карт пациентов гепатологического отделения специализированного инфекционного стационара г. Пензы за 2013 год. Установлено, что эпидемиологическими особенностями парентеральных вирусных гепатитов в Пензенской области являются преобладание заболеваемости хроническими формами, преимущественно за счет вирусного гепатита С, наличие всплеска заболеваемости в возрастном транше от 25 до 35 лет. Среди пациентов с парентеральными вирусными гепатитами наблюдается преобладание лиц мужского пола, относящихся к социально неадаптированным группам населения; среди заболевших уверенно лидирует артификационный путь передачи парентеральных вирусных гепатитов. В клинической картине гемоконтактных вирусных гепатитов преобладает астенический синдром.

Ключевые слова: парентеральные гепатиты, клиническая картина, этиологическая структура, заболеваемость

SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BLOOD BORN VIRAL HEPATITIS IN THE TERRITORY OF THE PENZA REGION

Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Nagapetjan N.T., Feoktistov J.E.

HBO HPE «The Penza state University», Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

The purpose of the researching was the study of some clinical and epidemiological aspects of blood born viral hepatitis course on territory of the Penza region. Clinical and epidemiological research has been done, which was based on a retrospective analysis of anamnestic and clinical laboratory information from patient's treatment records of hepatological department of Penza's specialized infectious hospital for 2013. It was found, that the epidemiological features of parenteral viral hepatitis in the Penza region are the domination of chronic disease, as a result of viral hepatitis C; increasing sickness rate of tranche in age from 25 to 35 years. Males dominate among patients with parenteral viral hepatitis, who belong to socially distressed populations; that among the cases the domination of the medical parenteral way of transmission of viral hepatitis. In clinical pattern of parenteral viral hepatitis dominated asthenic syndrome.

Keywords: parenteral hepatitis, clinical pattern, etiological structure, sickness rate

Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей (гепатиты В, С, D и G) – одна из наиболее серьезных и актуальных проблем отечественного здравоохранения. С этими инфекциями связаны практически все летальные исходы у больных острыми вирусными гепатитами (ВГ), а также все случаи развития у них хронических заболеваний печени, включая циррозы и первичный рак. По широте распространения, уровню заболеваемости, тяжести течения и частоте развития хронических форм, причиняемому экономическому ущербу эти типы вирусных гепатитов занимают в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [2].

Хронический гепатит – воспалительное заболевание с преимущественным поражением печени, вызванное гепатотропными (В, С, D, G) и реже другими вирусами (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра и др.), характеризуется длительной персистенцией возбудителя, гепатолиенальным синдромом, повышением активности пече-

ночных трансаминаз и длительным (более 6 месяцев) течением [4, 5].

Около 350–400 млн людей в мире страдают хроническими формами вирусного гепатита В (ВГВ), и более 180 млн человек, инфицированы вирусом гепатита С (ВГС).

Факторами поддержания эпидемического и прогрессирования инфекционного процессов при HBV-инфекции являются многообразие естественных путей передачи и высокая распространенность этой инфекции среди лиц репродуктивного возраста с формированием семейных очагов, мягкое клиническое течение, особенности иммунного статуса больного и генотипа вируса. Проблема HCV-инфекции обусловлена стабильно высоким уровнем заболеваемости, значительными затратами на диагностический и лечебный процессы, а также отсутствием специфической профилактики [1, 2, 6].

Характерной особенностью вирусного гепатита С является высокая частота хронизации инфекции (> 85%), развития цирроза печени (20–30%) и гепатокарциномы

(48%). В связи с этим по современным рекомендациям (AASLD, EASL) все пациенты с острым и хроническим гепатитом С должны расцениваться в качестве потенциальных кандидатов на противовирусное лечение [6].

Коинфекция ВГС и ВГВ может привести к снижению уровня трансаминаз и ДНК HBV. Риски тяжелой формы гепатита и молниеносной печеночной недостаточности увеличиваются, если обе инфекции протекают одновременно, независимо от того, является острая коинфекция ВГВ и ВГС или острый гепатит С в хронического гепатита В [3, 7].

Цель исследования: определение некоторых клинико-эпидемиологических особенностей течения парентеральных гепатитов В и С у лиц, госпитализированных в гепатологическое отделение специализированного инфекционного стационара г. Пензы.

Материалы и методы исследования

Анализ этиологической структуры вирусных гепатитов был проведен на основе официальных статистических данных специализированного инфекционного стационара и результатов клинико-лабораторных исследований. За период 2013 г. обследовано 70 больных с верифицированными диагнозами ВГВ и С в возрасте от 18 до 80 лет. Проанализирована частота встречаемости различных нозологических форм гемоконтактных вирусных гепатитов на основании ретроспективного анализа клинико-лабораторных данных, полученных из карт стационарного больного пациентов специализированного инфекционного стационара.

Для решения поставленных в работе задач использован комплекс современных лабораторных методов диагностики маркеров вирусных гепатитов. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Специфическая лабораторная диагностика

маркеров вирусных гепатитов выполнена с использованием методов ПЦР и ИФА.

Обработка статистических данных выполнялась с использованием программы Excel для WindowsXP.

Результаты исследования и их обсуждение

В возрастной структуре пациентов с парентеральными вирусными гепатитами преобладают лица мужского пола – 36 человек, женщин – 34. Установлено, что инцидентность гемоконтактными вирусными гепатитами находится в непосредственной зависимости от возраста заболевших, так, для пациентов мужского пола характерно наличие всплеска заболеваемости в возрасте от 25 до 30 лет, для женщин 31–35 лет (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная структура пациентов с верифицированным диагнозом ВГ

Возрастная группа	Количество мужчин	Количество женщин
18–24	4	3
25–30	11	8
31–35	10	13
36–40	1	2
41–55	3	8
56–60	2	–
61–66	1	–
70–80	–	1

Выявлено, что большинство больных с парентеральными вирусными гепатитами относится к социально неадаптированным группам населения, безработные составляют более половины всего контингента – 55,7% пациентов из всех заболевших (табл. 2).

Таблица 2

Социальная структура пациентов с парентеральными гепатитами

Социальные группы	ХВС	ХВВ	ОВС	ОВВ	В+С	Всего
Беременные	5	2	–	–	–	7
Работающие	12	10	1	–	–	23
Медицинский персонал	–	1	–	–	–	1
Безработные	30	5	–	3	1	39

Таблица 3

Половая структура парентеральных вирусных гепатитов

Нозологическая форма парентеральных гепатитов	Количество мужчин	Количество женщин	Всего
ХВГ	33	32	65
ХВС	26	21	47
ХВВ	7	11	18
ОВГ	2	2	4
ОВС	1	–	1
ОВВ	1	2	3
В + С	1	–	1

Таблица 4

Структура путей заражения парентеральными вирусными гепатитами

Пути заражения гепатитами	XBC	XVB	ОВГ	ОBC	ОВВ	В + С	XBC	XVB	ОВГ	ОBC	ОВВ	Всего
Гемотрансфузии	5	1				10	1					17
Стоматологические процедуры	1			1		1	1				1	5
Нанесение татуировок	5	2			1	4	3					15
Парентеральные манипуляции	4	2				4	1					11
Половой	1	1				1						3
Не установлен												19

При оценке этиологической структуры парентеральных вирусных гепатитов обнаружено значительное преобладание хронических форм вирусных гепатитов в общей структуре заболевших, среди которых уверенно лидирует хронический вирусный гепатит С, составивший 67% пациентов. Второе место занимает хронический вирусный гепатит В – 25,7% пациентов. Выявлено наличие микст-инфекции (В + С) – в 1,4% случаев (табл. 3).

Установлено, что большинство случаев заболевания парентеральными вирусными гепатитами инициировано проведением различных парентеральных манипуляций в ЛПУ (47,1%), среди них вследствие гемотрансфузий заражение произошло у 24,2% человек, у 7,1% инфицирование произошло после посещения стоматологического кабинета. С использованием услуг тату-салона связывают свое заболевание 21,4% пациентов, половой путь передачи отмечается у 4,2% больных. У 24% пациентов установить путь инфицирования не представляется возможным (табл. 4).

В результате анализа особенностей клинической картины течения парентеральных вирусных гепатитов выявлено, что у пациентов инфекционного стационара отмечалось преобладание астенического синдрома, проявлявшегося слабостью, головными болями, потерей веса – 82,8% случаев, часто в сочетании с гриппоподобным (44,2%) и диспептическим (47,1%) синдромами.

В результате анализа биохимических показателей крови у большинства пациентов с парентеральными вирусными гепатитами наблюдается увеличение уровня АЛТ – 40% и АСТ – 32%.

В клиническом анализе крови отмечен умеренный лейкоцитоз у 27,1%, тромбоцитопения – у 28% пациентов. Картина крови у 22,8% больных имела выраженный воспалительный характер с ускорением скорости

оседания эритроцитов. Наличие изменений показателей картины крови в основном наблюдается у лиц с хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов.

Выводы

1. В нозологической структуре парентеральных вирусных гепатитов Пензенской области наиболее распространенными являются хронические формы вирусных гепатитов, преимущественно за счет вирусного гепатита С.

2. Среди пациентов с вирусными гепатотропными инфекциями наблюдается преобладание молодых людей мужского пола, с девиантным типом поведения и/или асоциальным образом жизни; среди заболевших уверенно лидирует артификационный путь передачи парентеральных вирусных гепатитов.

3. В клинической картине парентеральных вирусных гепатитов преобладает астенический синдром.

4. Для картины крови характерно увеличение уровня АЛТ, АСТ, тромбоцитопения, лимфоцитоз и повышение СОЭ. Наиболее высокая степень изменений показателей крови наблюдается у лиц с хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов.

Список литературы

1. Еналеева Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 161–166.
2. Ефимова Н.А. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С и описторхоза на территории, эндемичной по этой инвазии: автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. медицинских наук: 14.02.02 / Ефимова Надежда Андреевна; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера – 2010. – 18 с.
3. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В., Саянова Е.П. Клинико-эпидемиологические особенности гемоконтактных гепатитов на территории пензенской области // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 117–126.

4. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Васильева В.А. и др. Современные эпидемиологические особенности вирусного гепатита // Мир вирус. гепатит. – 2009. – № 3. – С. 19–20.

5. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.: ил.

6. Халилулин Т.Р., Гармаш И.В., Дмитрова Т.Б. Гепатит С в многопрофильном стационаре г. Москвы // Земский врач. – 2012. – № 2(13). – С. 31–32.

7. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. Hepatology: A clinical textbook. -flying publisher. – 2014. – P. 613.

References

1. Enaleeva D.Sh. Sovremennye aspekty estestvennogo techenija hronicheskogo virusnogo gepatita V // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 93, no. 2. pp. 161–166.

2. Efimova N.A. Jepidemiologicheskie osobennosti virusnyh gepatitov V i S i opistorhoza na territorii, jendemichnoj po jetoj invazii: avtoreferat dis. na soisk. uchen. step. kand. medicinskih nauk: 14.02.02 / Efimova Nadezhda Andreevna; Perm. gos. med. akad. im. akad. E.A. Vagnera 2010. 18 p.

3. Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Melnikov L.V., Saljanova E.P. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti gemokon-taknyh gepatitov na territorii penzenskoj oblasti // Izvestija

vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2014. no. 3 (31). pp. 117–126.

4. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Vasileva V.A. i dr. Sovremennye jepidemiologicheskie ossobennosti virusnogo gepatita // Mir virus. gepatit. 2009. no. 3. pp. 19–20.

5. Uchajkin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. Infekcionnaja gepatologija: rukovodstvo dlja vrachej. M.: GJeO-TAR-Media, 2012. 640 p.: il.

6. Halilulin T.R., Garmash I.V., Dmitrova T.B. Gepatit S v mnogoprofilnom stacionare g. Moskvj // Zemskij vrach. 2012. no. 2(13). pp. 31–32.

7. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. Hepatology: A slinical textbook. -flying publisher. 2014. pp. 613.

Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Внутренние болезни» Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Микуляк Н.И., д.м.н., заведующий кафедрой «Физиология человека» Пензенского государственного университета, г. Пенза.

УДК 616-001.5-002.3:616-092

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА $TGFB_1$ -25ARG>PRO НА ЭКСПРЕССИЮ РОСТОВОГО ФАКТОРА $TGFB_1$ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Миromanov A.M., Gusev K.A., Miromanova N.A.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Представлены результаты исследования влияния полиморфного маркера гена трансформирующего ростового фактора бета 1 в позиции -25Arg>Pro на экспрессию кодируемого ростового фактора $TGFB_1$ у больных с нарушением консолидации переломов костей конечностей в Забайкальском крае. Первую группу составили 62 пациента с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторую группу (n = 46) – больные с нарушением консолидации переломов (в раннем послеоперационном периоде осложнений не зарегистрировано, однако в позднем периоде зафиксировано развитие нарушения консолидации по типу замедленной консолидации). Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет. Сформированные группы являлись однородными по возрасту, полу, характеру и локализации переломов и проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний. Установлено, что у больных с нарушением консолидации переломов регистрируется более высокое носительство генотипа – 25Pro/Pro гена $TGFB_1$. Наличие генотипа -25Pro/Pro полиморфизма гена $TGFB_1$ способствует значимому снижению экспрессии ростового фактора $TGFB_1$.

Ключевые слова: полиморфизм, цитокины, переломы, нарушение консолидации

INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF GENE $TGFB_1$ -25ARG>PRO ON EXPRESSION TRANSFORMING GROWTH FACTOR $TGFB_1$ AT PATIENTS WITH DISTURBANCE OF CONSOLIDATION OF FRACTURES IN ZABAİKALIAN EDGE

Miromanov A.M., Gusev K.A., Miromanova N.A.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Results of research of influence of a polymorphic marker of transforming growth factor beta 1 gene are presented to positions -25Arg>Pro on an expression coded transforming growth factor beta 1 at patients with disturbance of consolidation of fractures of bones of extremities in Zabaikalian edge. The first group was made by 62 patients with an uncomplicated current of fractures (group of clinical comparison). The second group (n = 46) patients with disturbance of consolidation of fractures (in the early postoperative period of complications it is not registered, however in the late period is fixed development of disturbance of consolidation as the slowed down consolidation). The control group was made by practically healthy 100 donors at the age from 20 till 40 years. The generated groups were homogeneous for an age, gender, character and localisation of fractures and spent treatment. Criterion of an exception of groups was presence of acute or chronic accompanying diseases. It is established, that at patients with disturbance of consolidation of fractures higher carriage of a genotype -25Pro/Pro gene $TGFB_1$ is registered. Genotype presence -25Pro/Pro polymorphism of gene $TGFB_1$ promotes significant depression of an expression transforming growth factor beta 1.

Keywords: polymorphism, cytokines, fractures, delayed consolidation

Актуальность изучения патогенеза нарушений консолидации при переломах костей конечностей определяется значительной частотой возникновения данных осложнений, трудностью их лечения и высоким уровнем инвалидности [6].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при переломах, относится иммунная система, нарушение которой может приводить к развитию различных осложнений, в том числе и нарушений консолидации [4]. Иммунные клетки секретируют многочисленные медиаторы (цитокины), играющие ключевую роль в репаративных процессах [2]. Одним из таких медиаторов является трансформирующий фактор роста бета 1 ($TGFB_1$). $TGFB_1$ – мультипотентный цитокин, являю-

щийся важным модулятором клеточного роста, воспаления, пролиферации и дифференцировки, внеклеточного матричного депонирования и апоптоза [11]. $TGFB_1$ активирует фибробласты, способствует процессам репарации ран и непосредственно стимулирует ангиогенез [3]. Согласно исследованиям последних лет, важная роль в развитии осложнений отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез цитокинов является существенным в предрасположенности к развитию осложнений или заболеваний [1]. Ген $TGFB_1$ – высокополиморфный участок генома, в котором описано более десяти полиморфных сайтов. Установлено, что некоторые из полиморфизмов оказывают влияние на уровень

продукции $TGF\beta_1$ in vitro [14]. Многие исследования показали ассоциацию отдельных полиморфизмов гена $TGF\beta_1$, не только с пониженной [13] или повышенной костной массой [12], но и с различными заболеваниями [7, 10].

Поскольку в нашей стране и за рубежом молекулярно-генетическим исследованиям больных травматолого-ортопедического профиля не уделено должного внимания, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в механизмах регуляции межклеточных взаимодействий у больных при травме, а также поиски генетических маркеров развития осложнений представляются актуальными как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма гена $TGF\beta_1-25Arg>Pro$ на экспрессию $TGF\beta_1$ у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае.

Материалы и методы исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведено обследование 108 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей, лечившихся в травматологических стационарах г. Читы. Первую группу составили 62 пациента с неосложнённым течением переломов (группа клинического сравнения), вторую группу – 46 больных с осложнённым течением (в позднем послеоперационном периоде зарегистрировано нарушение консолидации переломов по типу замедленной консолидации). Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет.

Всем пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим металлоостеосинтезом пластинами или штифтами. Больным с открытыми переломами при поступлении

выполнялась первичная хирургическая обработка и наложение аппаратов наружной фиксации. В дальнейшем применялась традиционная консервативная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.). Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точечная мутация $TGF\beta_1$ в позиции 25 ($Arg>Pro$). Амплификацию фрагмента исследуемого гена проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете [9]. Определение концентрации цитокина $TGF\beta_1$ осуществляли с помощью набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Забор материала (венозная кровь) для лабораторного исследования осуществлялся на 10 сутки после травмы. Сроки наблюдения за больными составили: при поступлении в стационар (1 сутки после травмы), 10 сутки после оперативного лечения, в дальнейшем через 3 месяца.

Полученные данные обработаны с помощью пакета программ «STATISTICA 6.1» (Stat Soft, USA), «Microsoft Office Excel 2010 for Windows 7», «БИО-СТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Для сравнения показателей пациентов с осложнённым и неосложнённым течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна-Уитни. Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом нами выявлена частота распределения аллелей и генотипов полиморфного гена $TGF\beta_1-25Arg>Pro$ в исследуемых группах (табл. 1) [8].

Таблица 1

Частота генотипов гена $TGF\beta_1-25Arg>Pro$ и его аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с переломами костей конечностей (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, n = 100	Неосложненное течение, n = 62	Замедленная консолидация, n = 46
Аллель Arg	0,74	0,77	0,38*/**
Аллель Pro	0,26	0,23	0,62*/**
Генотип ArgArg	0,6	0,58	0,28*/**
Генотип ArgPro	0,28	0,37	0,2*/**
Генотип ProPro	0,12	0,05	0,52*/**

Примечание. * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий между I и II группой.

В группе с нарушением консолидации на долю гомозиготного генотипа -25Arg/Arg гена $TGF\beta_1$ приходилось 28,26%, тогда как в группе с неосложнённым течением – 58,1%. Генотип -25Arg/Pro гена $TGF\beta_1$ встречался в 19,57% у пациентов второй группы против 37,1% в первой. В группе с развитием замедленной консолидации выявлено 24 (52,17%) пациента с гомозиготной мутацией, тогда как в группе клинического сравнения только 3 (4,8%). Частота аллеля -27Arg- гена $TGF\beta_1$ у больных группы с неосложнённым течением переломов составила 0,77, аллеля -27Pro- – 0,23, а в группе с нарушением консолидации – 0,38 и 0,62 соответственно ($p = 0,0001$). В группе контроля носительство генотипов и его аллельных вариантов не отличалось от аналогичных параметров группы клинического сравнения (табл. 1) [8].

Прежде чем определить влияние генотипов исследуемого полиморфизма гена $TGF\beta_1$ на экспрессию $TGF\beta_1$, нами проведено изучение общего содержания ростового фактора $TGF\beta_1$ на 10-е сутки после травмы (табл. 2).

Таблица 2

Содержание $TGF\beta_1$ у больных с неосложнённым течением переломов длинных костей конечностей и нарушением консолидации на 10-е сутки после травмы, пг/мл ($M \pm SD$)

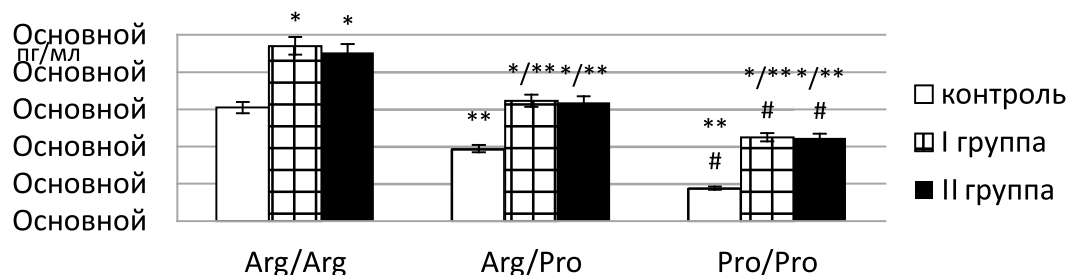
	Контроль (n = 100)	I группа (n = 62)	II группа (n = 46)
$TGF\beta_1$	$74,37 \pm 28,8$	$121,2 \pm 30,4$ $p = 0,0001$	$92,07 \pm 31,2$ $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0001$

Примечание. p – статистическая значимость различий с контролем; p_1 – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Количественные показатели $TGF\beta_1$ у пациентов с неосложнённым течением и нарушением консолидации превышали аналогичные значения в контрольной группе в 1,6 и 1,2 раза соответственно, что является закономерным и говорит о сохранении воспалительного ответа в зоне повреждения вследствие продолжающихся регенераторных процессов в костной ткани [4]. Однако у больных с нарушением консолидации регистрировалось снижение данного параметра в 1,3 раза по сопоставлению с группой клинического сравнения, что подтверждает ведущую роль исследуемых белков в процессах регенерации тканей и свидетельствует о нарушении консолидации перелома [4].

Третьим этапом работы мы установили влияние генотипов полиморфизма гена $TGF\beta_1$ -25Arg>Pro на уровень продукции кодируемого цитокина (рисунок).

В группе с неосложнённым течением переломов у обладателей генотипа -25Arg/Arg гена $TGF\beta_1$ содержание $TGF\beta_1$ на 10 сутки посттравматического периода регистрируется на цифрах – $141,2 \pm 20,12$ пг/мл, что в 1,5 раза выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$). У носителей гетерозиготного варианта -25Arg/Pro уровень $TGF\beta_1$ снижался относительно генотипа -25Arg/Arg в 1,5 раза и превышал аналогичное значение группы контроля в 1,7 раза. Что касается носительства мутантных гомозиготных вариантов в данной группе, то выявлено, что генотип -25Pro/Pro регистрировался в трех случаях, причем концентрация кодируемого белка находилась ниже уровня генотипа -25Arg/Arg и -25Arg/Pro в 2,1 и 1,4 раза соответственно, $p < 0,0001$. Аналогичная картина синтеза ростового фактора $TGF\beta_1$ при гомозиготной мутации зафиксирована как в группе пациентов с развитием замедленной консолидации переломов, так и в группе практически здоровых лиц (рисунок).



Содержание $TGF\beta_1$ на 10-е сутки в крови у травмированных больных в зависимости от генотипа полиморфизма гена $TGF\beta_1$ -25Arg>Pro. Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с нормальной гомозиготой; # – статистическая значимость различий с гетерозиготой (достоверно при $p < 0,05$)

Таким образом, полученные данные показывают, что наличие генотипа -25Pro/Pro полиморфизма гена *TGFβ₁-25Arg>Pro* способствует значимому снижению экспрессии цитокина *TGFβ₁* при переломах длинных костей конечностей, что в свою очередь приводит к дисбалансу процессов ремоделирования костной ткани и нарушению консолидации переломов [4, 15]. Однако, исходя из данных о роли *TGFβ₁*, можно предположить, что в зависимости от совокупности других факторов, неблагоприятным может оказаться как низкий, так и высокий уровень *TGFβ₁*, и соответственно носительство альтернативных аллелей полиморфных участков гена, влияющих на уровень продукции белка [5].

Функциональная значимость полиморфизма гена *TGFβ₁* в работах разных исследователей неоднозначна, что, по-видимому, обусловлено природой патогенеза заболевания, особенностями клеточных линий, стимуляторов и другими условиями эксперимента [5].

У пациентов с нарушением консолидации переломов наиболее часто встречается гомозиготный генотип мутаций (-25Pro/Pro), что повышает вероятность развития нарушения регенераторных процессов при переломах. Данный факт указывает на важный вклад аллельного полиморфизма генов цитокинов в индивидуальные различия больных по характеру течения репаративной регенерации [8] вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина [5]. В рамках рассматриваемой проблемы идентификация генов, вовлеченных в патогенез нарушения консолидации, является важной задачей, решение которой способствует формированию фундаментальных представлений о патогенезе данного социально значимого осложнения, что в конечном итоге позволит сделать долгосрочный индивидуальный прогноз для конкретного лица и провести необходимые профилактические мероприятия для его предотвращения.

Выводы

1. У больных с нарушением консолидации переломов регистрируется более высокое носительство генотипа -25Pro/Pro гена *TGFβ₁*.

2. Наличие генотипа -25Pro/Pro полиморфизма гена *TGFβ₁* у больных с переломами длинных костей конечностей способствует более низкой экспрессии ростового фактора *TGFβ₁*.

Список литературы

1. Генетический полиморфизм цитокинов / Цыган В.Н. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 211–219.

2. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

3. Маленькая молекула и большая болезнь / А.С. Рудой [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 3(27). – С. 166–172.

4. Миromanov А.М. Прогностические критерии развития осложнений при переломах костей конечностей / А.М. Миromanov, Е.В. Намоконов. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2014. – 175 с.

5. Оценка значимости полиморфизмов генов LRP5, BMP4, *TGFβ₁* при постменопаузальном остеопорозе / В.А. Мякоткин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 3. – С. 8–15.

6. Павлов Д.В. Интрамедуллярный остеосинтез при лечении несросшихся переломов и ложных суставов большеберцовой кости / Д.В. Павлов, А.Е. Новиков // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2. – С. 106–111.

7. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе / М.Ю. Крылов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 18–23.

8. Полиморфизм гена *TGFβ₁* (Arg25Pro) и гена EGF (A2073T) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Миromanov, К.А. Гусев, С.А. Усков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – Ч. 7. – С. 1360–1364.

9. Полиморфизм гена TNF-α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / А.М. Миromanov [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41–45. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.

10. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: Pilot study / A.V. Polonikov [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – P. 555–564.

11. Annes J.P. Making sense of latent TGF-beta activation // J.P. Annes, J.S. Munger, D.B. Rifkin // J. Cell. Sci. – 2003. – Vol. 116. – P. 217–224.

12. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene with prevalent vertebral fractures in Japanese women / Y. Yamada [et al.] // Am J. Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 244–247.

13. Evidence of association and linkage disequilibrium between a novel polymorphism in the transforming growth factor-beta 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins / R.W. Keen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – P. 48–54.

14. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta 1 gene : association with transforming growth factor beta 1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation / M.R. Award [et al.] // Transplantation. – 1998. – № 66. – P. 1014–1020.

15. Transforming Growth Factor –β1 to the bone / K. Janssens [et al.] // Endocrine Reviews. – 2005. – Vol. 26. – P. 743–774.

References

1. Geneticheskij polimorfizm citokinov / Cygan V.N. [i dr.] // Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2010. no. 2. pp. 211–219.

2. Ketlinskij S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. SPb.: Foliant, 2008. 552 p.

3. Malenkaja molekula i bolshaja bolezn / A.S. Rudoy i [dr.] // Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2009. no. 3(27). pp. 166–172.

4. Miromanov A.M. Prognosticheskie kriterii razvitiya oslozhnenij pri perelomah kostej konechnostej / A.M. Miromanov, E.V. Namokonov. Chita: RIC ChGMA, 2014. 175 p.

5. Ocenka znachimosti polimorfizmov genov LRP5, BMP4, *TGFβ₁* pri postmenopauzalnom osteoporoze / V.A. Mjakotkin

- [i dr.] // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2008. no. 3. pp. 8–15.
6. Pavlov D.V. Intramedulljarnyj osteosintez pri lechenii nesrosshihsja perelomov i lozhnyh sustavov bolshebercovoj kosti / D.V. Pavlov, A.E. Novikov // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2009. no. 2. pp. 106–111.
7. Polimorfizm gena transformirujushhego faktora rosta beta 1 pri postmenopauzalnom osteoporoze / M.Ju. Krylov [i dr.] // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2009. no. 1. pp. 18–23.
8. Polimorfizm gena TGFβ1 (Arg25Pro) i gena EGF (A2073T) u bolnyh s narusheniem konsolidacii perelomov v Zabajkalskom krae / A.M. Miromanov, K.A. Gusev, S.A. Uskov // Fundamentalnye issledovanija. 2014. no. 10. Ch. 7. pp. 1360–1364.
9. Polimorfizm gena TNF-α (G-308A) u bolnyh s gnojno-vospalitelnyimi oslozhenijami pri perelomah dlinnyh kostej konechnostej v Zabajkalskom krae [Elektronnyj resurs] / A.M. Miromanov i [dr.] // Zabajkalskij medicinskij vestnik. 2013. no. 1. pp. 41–45. Rezhim dostupa: <http://chitgma.ru/zmv2>.
10. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease : Pilot study / A.V. Polonikov [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 22. pp. 555–564.
11. Annes J.P. Making sense of latent TGF-beta activation // J.P. Annes, J.S. Munger, D.B. Rifkin // J. Cell. Sci. 2003. Vol. 116. pp. 217–224.
12. Assotiation of a polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene with prevalent vertebral fractures in Japanese women / Y. Yamada [et al.] // Am J. Med. 2000. Vol. 109. pp. 244–247.
13. Evidence of association and linkage disequilibrium between a novel polymorphism in the transforming growth factor-beta 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins / R.W. Keen [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2001. Vol. 40. pp. 48–54.
14. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta 1 gene : association with transforming growth factor beta 1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation / M.R. Award [et al.] // Transplantation. 1998. no. 66. pp. 1014–1020.
15. Transforming Growth Factor – β1 to the bone / K. Janssens [et al.] // Endocrine Reviews. 2005. Vol. 26. pp. 743–774.

Рецензенты:

Лобанов С.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

УДК 615.37.015.4:[615.9:616.36-06:616.155.394]-08-092.9

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РЕАЛЬДИРОНА
ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ****Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Мухаметзянова А.Я., Батракова К.В.***ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»,**Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru*

В статье представлены данные о состоянии фагоцитарного звена крыс при интоксикации тетрахлорметаном (ТХМ) на 7, 14 и 28 сутки наблюдения и их изменении при использовании иммуномодулятора реальдилона. В результате исследования установлено, что интоксикация ТХМ приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению кислородзависимого метаболизма (НСТ-тест), поглотительной и микробицидной активности фагоцитов, особенно в условиях блокады оксидантного киллинга (что коррелирует со снижением в них активности миелопероксидазы и уровня катионных белков). Применение реальдилона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает оксидантный метаболизм, микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в них активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков, а также предупреждает падение их поглотительной способности.

Ключевые слова: тетрахлорметан, фагоциты, микробицидность, реальдирон**REALDIRONE IMMUNOMODULING ACTIVITY IN TOXIC
DAMAGE OF THE LIVER****Mufazalova N.A., Mufazalova L.F., Muhametjanova A.J., Batrakova K.V.***Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru*

This paper highlights findings on the phagocyte link state of rats intoxicated with carbon tetrachloride (TCM) at 7, 14 and 28 days of observation and their changes with the use of realdirone, an immunomodulator. The study has shown that TCM intoxication results in the development of severe leucopenia, suppression of oxygen-dependent metabolism (NST-test), absorptive and microbicide activity phagocytes particularly under the conditions of oxidant killing blockade (corresponding to a decrease in their mieloperoxidase activity and the level of cation proteins). The use of realdirone significantly corrects/levels TCM affects on phagocyte cells: it restores intensity of oxygen-dependent metabolism, phagocyte microbicide activity accompanied by an increase in their mieloperoxidase activity and the level of nonenzyme cation proteins as well as it prevents a reduction in their absorption capacity.

Keywords: carbon tetrachloride, phagocytes, microbicide activity, realdirone

Токсическое поражение печени – частое побочное действие химиотерапии онкозаболеваний, существенно ограничивающее достижение максимального терапевтического эффекта цитостатической терапии.

Токсическая гепатопатия нередко усугубляет иммуносупрессию, связанную с опухолевым ростом и применением цитостатиков. Предупреждение и лечение такой комбинированной иммунодепрессии представляет сложную клиническую задачу, поэтому нуждается в экспериментальных исследованиях.

Поражение печени тетрахлорметаном (ТХМ) – классическая модель токсического поражения печени [10, 13]. Особого внимания заслуживает проблема коррекции повреждающего воздействия ТХМ на фагоцитарное звено, поскольку оно осуществляет неспецифическую защиту организма, реагирует на малейшие изменения состояния организма, а также активно участвует в процессах как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что позволяет использовать фагоцитарные реакции в качестве индикатора для оценки состояния всей иммунной системы в целом [4, 6].

Состояние нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов представляет особый интерес еще и потому, что в последние годы их деятельности отводится немаловажная роль в процессах репаративной регенерации печени [11, 14, 15].

В связи с этим целью исследования явилось изучение эффективности реальдилона (рекомбинантный альфа – 2b интерферон), обладающего способностью стимулировать мононуклеарные фагоциты, а также собственной противоопухолевой активностью, для коррекции иммунотоксических эффектов ТХМ [2].

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 90 белых неинbredных крысах массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы (по 10 животных в группе): контроль, ТХМ, ТХМ+Р (реальдирон). Животным на протяжении 4 суток (в – 4, – 3, – 2 и – 1 дни) вводили ТХМ внутривенно в дозе 1,25 мл/кг 50 % раствора в оливковом масле [5]. Реальдирон вводили в дозе 100 000 ЕД на крысу [3] внутримышечно 3-кратно (в 0, 3 и 6 дни) после окончания введения токсиканта.

Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, на

стандартной диете лабораторных животных (ГОСТР 50258-92), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP).

Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, интенсивность кислородзависимого метаболизма (спонтанный и индуцированный НСТ-тест), поглотельную способность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и перитонеальных макрофагов (ПМФ), антимикробную активность ПМЯЛ и ПМФ в условиях функционирования и блокады (азидом натрия) кислородзависимых факторов микробицидности в отношении грибов *Candida albicans*, активность миелопероксидазы (МП) и содержание катионных белков (КБ) в фагоцитах [7, 9]. Результаты регистрировали на 7, 14 и 28 сутки.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики [1], пакета программ Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Оценку значимости различий проводили, вычисляя медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Данные в тексте представлены в процентах к контролю (неинбредные животные).

Результаты исследования и их обсуждение

Воздействие ТХМ приводило на 7 сутки к глубокой лейкопении (до 60,68%, $p = 0,0328$), формирование которой было обусловлено снижением числа лимфоцитов (до 52,58%, $p = 0,0008$). Наблюдалось глубокое угнетение как оксидантных, так и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ. Так, интенсивность кислородзависимого киллинга снизилась почти в 2 раза (индекс инактивации (ИИ) составил 59,47%), что цитохимически подтверждалось снижением активности МП ПМЯЛ (табл. 1). Это сопровождалось усилением кислородзависимого метаболизма в спонтанном НСТ-тесте, что отражает тяжесть токсического воздействия ТХМ. В то же время в условиях индукции отмечено снижение интенсивности оксидантного метаболизма ПМЯЛ (индуцированный НСТ-тест): ПА лат – 72,58% ($p = 0,6282$), ИА лат – 71,53% ($p = 0,2228$), что отражает снижение резервного потенциала нейтрофилов.

Полученные данные могут свидетельствовать об угнетении как пероксидазозависимых, так и пероксидазозависимых

факторов оксидантного киллинга ПМЯЛ при воздействии ТХМ.

В условиях блокады оксидантных механизмов микробицидности азидом натрия ИИ снизился более чем в 2,5 раза (ИИ – 48,70%), а цитохимически наблюдалось почти трехкратное снижение уровня КБ в ПМЯЛ (табл. 2). Отмечено и снижение поглотительной способности ПМЯЛ.

Мононуклеарные фагоциты оказались более устойчивыми к действию ТХМ: на 7 сутки наблюдалось угнетение только неоксидантного киллинга ПМФ (ИИ – 75,59%), что цитохимически сопровождалось снижением уровня КБ в ПМФ.

Применение реалдирона ослабило выраженность лейкопении за счет увеличения числа нейтрофилов (до 134,76%, $p = 0,0023$) при сохранявшейся лимфопении (количество лимфоцитов составило 52,82%, $p = 0,0004$), а также в 1,5 раза (по отношению к ТХМ) повысило активность неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ – 62,34%). Цитохимически это проявилось двукратным (по отношению к ТХМ) повышением уровня КБ в нейтрофилах (табл. 2).

На 14 сутки сохранялась индуцированная ТХМ лейкопения (65,37%, $p = 0,0002$), формирование которой было уже связано со снижением числа как нейтрофилов, так и лимфоцитов (до 62,82% ($p = 0,0021$) и 67,64% ($p = 0,0002$) соответственно).

Как и на 7 сутки, наблюдалась депрессия кислородзависимых механизмов киллинга ПМЯЛ (ИИ – 63,23%), что сопровождалось подавлением кислородзависимого метаболизма ПМЯЛ (индуцированный НСТ-тест) и активности МП (табл. 1). В условиях блокады оксидантных механизмов фунгицидность ПМЯЛ несколько повышалась (по сравнению с 7-ми сутками), хотя оставалась сниженной (ИИ – 63,23%), как и уровень КБ в нейтрофилах (табл. 2).

Воздействие ТХМ привело на 14 сутки к подавлению оксидантных факторов микробицидности ПМФ (ИИ – 86,93%), что сочеталось со снижением интенсивности кислородзависимого метаболизма ПМФ как в спонтанном, так и в индуцированном НСТ-тесте. Это свидетельствует о существенном истощении резервного потенциала ПМФ и способности к образованию активных форм кислорода, которым, как известно, принадлежит ведущая роль в механизмах оксидантного киллинга ПМФ. Также наблюдалось снижение активности МП в мононуклеарных фагоцитах: процент МП – позитивных макрофагов составил 67,92% ($p = 0,0009$), а СЦК – 72,19% ($p = 0,0022$).

Таблица 1

Влияние тетрахлорметана и его комбинации с реальдином на активность миелопероксидазы в ПМЯЛ (СЦК, в % к контролю)

Сутки наблюдения	ТХМ	ТХМ + Р
7	70,24 [53,57–73,81] $P_1 = 0,0003$	75,60 [70,83–80,95]
14	77,14 [72,86 – 82,86] $P_1 = 0,0010$	88,57 [82,86–100,0]
28	72,12 [67,31–94,23]	117,31 [101,92–125,0] $P_2 = 0,0040$

Примечание. Достоверность отличий P_1 – от контроля, P_2 – от ТХМ.

Таблица 2

Влияние тетрахлорметана и его комбинации с реальдином на содержание катионных белков в ПМЯЛ (СЦК, в % к контролю)

Сутки наблюдения	ТХМ	ТХМ+Р
7	38,95 [35,79–43,16] $P_1 < 0,00001$	78,95 [69,47–88,42] $P_2 = 0,0104$
14	69,05 [64,29–72,62] $P_1 = 0,0228$	116,67 [114,29–125,0] $P_2 = 0,0001$
28	74,04 [69,23–76,92] $P_1 = 0,0001$	92,31 [86,54–98,08] $P_2 = 0,0164$

Примечание. Достоверность отличий P_1 – от контроля, P_2 – от ТХМ.

Сохранялась депрессия ТХМ неоксидантного киллинга мононуклеаров (ИИ составил 77,06%), что сопровождалось снижением содержания КБ в ПМФ: процент КБ – положительных клеток составил 59,69 ($p = 0,0082$), а СЦК – 64,08% ($p = 0,0368$). На 14 сутки наблюдалось увеличение как количества ПМФ, участвующих в фагоцитозе, так и их поглотительной способности: ФЧ составило 127,94% ($p = 0,2698$), а ФИ – 131,67% ($p = 0,0012$).

Использование реальдиона (14 сутки) полностью восстанавливало активность оксидантных и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ составил 103,23% и 114,73% соответственно). При этом реальдирон устранял депрессию ТХМ кислородзависимого метаболизма ПМЯЛ. Это согласуется с данными других авторов об активирующем влиянии реальдиона на оксидантный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов, и может свидетельствовать о повышении резервного потенциала ПМЯЛ [8, 12].

Реальдирон устранял депрессию активности МП в ПМЯЛ (табл. 1). Следовательно, применение реальдиона обеспечивало

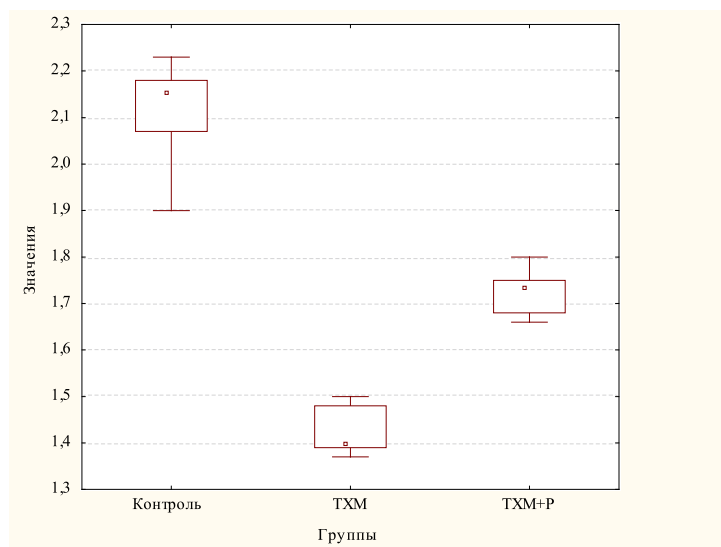
повышение активности пероксидазозависимых и пероксидазозависимых оксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ.

Восстановление активности неоксидантных факторов микробицидности ПМЯЛ (ИИ – 114,73%) под влиянием реальдиона (14-е сутки) сопровождалось двукратным (по сравнению с 7 сутками) повышением уровня КБ в ПМЯЛ (табл. 2).

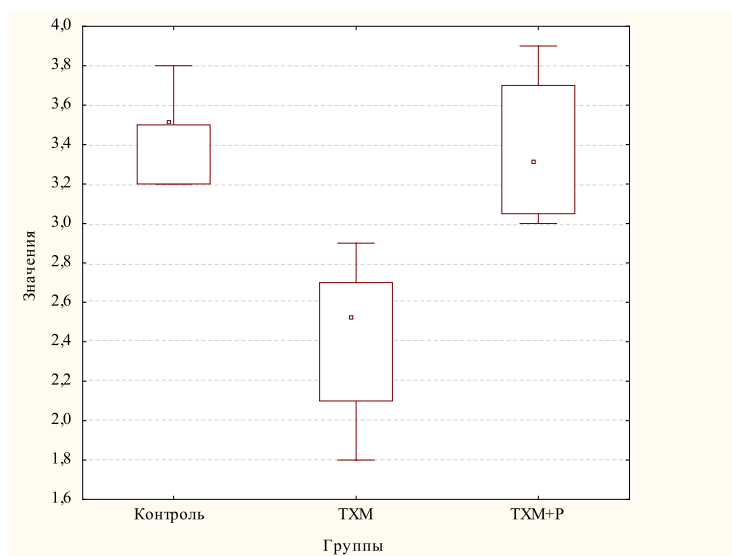
Реальдирон снижал до нормы число фагоцитирующих ПМЯЛ (ФЧ – 90,0%, $p = 1,00$) при восстановлении их поглотительной активности (ФИ – 89,39%, $p = 1,00$).

На 14-е сутки реальдирон устранял индуцированную ТХМ депрессию как кислородзависимых, так и кислороднезависимых механизмов микробицидности ПМФ (ИИ составил 100,15% и 132,97% соответственно). Восстанавливались интенсивность оксидантного метаболизма, уровень МП и КБ в мононуклеарных фагоцитах.

Реальдирон снижал до нормы число ПМФ, участвующих в фагоцитозе (ФЧ – 85,29%, $p = 0,1324$) при сохранении их поглотительной способности на уровне интактных животных (ФИ – 93,33%, $p = 1,0$).



А)



Б)

Влияние ТХМ и его комбинации с реалдироном на содержание КБ (СЦК) (А) и поглотительную способность (ФИ) (Б) в ПМФ (28 сутки наблюдения)

К 28 суткам после интоксикации ТХМ выраженность лейкопении уменьшалась (76,44%, $p = 0,2165$) за счет повышения до нормы числа лимфоцитов (83,75%, $p = 0,7144$) при сохранявшейся нейтропении (61,25%, $p = 0,0005$). Микробицидность ПМЯЛ как в условиях функционирования, так и блокады кислородзависимых механизмов повышалась, но не восстанавливалась (ИИ составил 79,19% и 75,53% соответственно). Это согласовалось с глубоким снижением активности оксидантного

метаболизма и МП в нейтрофильных гранулоцитах (табл. 1).

Усугублялась депрессия токсикантом кислороднезависимых факторов микробицидности ПМФ (ИИ составил 60,52%), что подтверждалось снижением уровня КБ в них: процент КБ – положительный клеток составил 68,0% ($p < 0,00001$), а СЦК – 64,65% ($p < 0,00001$). На 28-е сутки сохранялось увеличение числа ПМФ, участвующих в фагоцитозе (ФЧ – 123,53%, $p = 1,00$) при значимом снижении их по-

плотительной способности (ФИ – 71,43%, $p = 0,0430$).

На 28 сутки сохранялись индуцированные токсикантом лейкопения (68,44%, $p = 0,1093$), обусловленная снижением числа лимфоцитов (до 69,17%, $p = 0,0652$).

На 28-е сутки, так же, как и на 14-е сутки, реальдирон устранял депрессию токсикантом кислородзависимых и кислороднезависимых факторов микробицидности ПМЯЛ (ИИ составил 101,16% и 110,97% соответственно). Восстанавливался оксидантный метаболизм ПМЯЛ и повышалась активности МП ПМЯЛ (табл. 1), что свидетельствует об активации реальдином пероксидазозависимых и пероксидазозависимых механизмов киллинга ПМЯЛ.

Восстановление активности неоксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ подтверждалось повышением до нормы уровня КБ в них (табл. 2). Реальдирон нормализовал поглотительную способность в нейтрофилах.

На 28-е сутки реальдирон восстанавливал активность оксидантных механизмов киллинга ПМФ (ИИ – 103,76%) за счет повышения активности кислородзависимого метаболизма ПМФ, что свидетельствует об активации реальдином пероксидазозависимых оксидантных микробицидных систем ПМФ.

В то же время применение реальдиона не устраняло вызванное ТХМ угнетение неоксидантных механизмов киллинга ПМФ (ИИ – 76,01%). Однако цитохимически наблюдалось повышение (по отношению к ТХМ) уровня КБ в ПМФ (рис. А).

Использование реальдиона снижало число ПМФ, участвующих в фагоцитозе, при повышении до нормы их поглотительной активности (рис. Б).

Заключение

Таким образом, воздействие ТХМ на организм, которое рассматривается как экспериментально-химический стресс [Халимов], приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению микробицидности фагоцитов, особенно в условиях блокады оксидантного киллинга (что коррелирует со снижением в них активности миелопероксидазы и уровня катионных белков). Применение реальдиона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в них оксидантного метаболизма, активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков, а также предупреждает падение их поглотительной способности.

Список литературы

1. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Розддрава», 2009. – 346 с.
2. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверова. – М., 2009. – 294 с.
3. Изменение функции печени при стимуляции и депрессии макрофагов у крыс Вистар с токсическим гепатитом / И.А. Гончарова, С.Я. Жанаева // Бюлл. СО РАМН. – 2004. – № 4 (114). – С. 84–87.
4. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374–382.
5. Саратиков А.С. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома Р-450 антиоксисескую функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите / А.С. Саратиков, А.И. Венгеревский // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 392–394.
6. Симбирцев А.С. Толл – белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368–377.
7. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
8. Шкапова Е.А. Клеточная чувствительность к реаферону у больных почечно-клеточным раком после реаферонотерапии / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, А.А. Савченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 90–92.
9. Ягода А.В. Клиническая цитохимия / Под ред. А.В. Ягоды, Н.А. Локтева. – Ставрополь, 2005. – 485 с.
10. Eastmond D.A. Evaluating genotoxicity data to identify a mode of action and its application in estimating cancer risk at low doses: a case study involving carbon tetrachloride // Environ Mol Mut. – 2008. – Vol. 49. – P. 132–141.
11. Fan X. Attenuation of CCl4-induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF-beta1 / X. Fan, Q. Zhang, S. Li, Y. Lv // PLoS ONE. – 2013. – № 8 (12), Article Number: e82190.
12. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials / O. Dalgard, K. Bjoro, H. Ring – Larsen, H. Verbaan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22. – P. 552–556.
13. Ishola I.O. Hepatoprotective and antioxidant activities of hepacare, a herbal formulation against carbon tetrachloride-induced liver injury / I.O. Ishola, A.A. Akinyede, A.K. Robert, S.A. Omilabu // Drug Research. – 2015. – № 65 (1). – P. 30–39.
14. Jiang Y. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-beta/Smad interference / Y. Jiang, C. Wang, Y.-Y. Li, X.-C. Wang // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – № 158 (PA). – P. 230–238.
15. Ma J.-N. Anti-hepatic fibrosis effect of low molecular weight chitosan and its influence in TLR4 expression / J.-N. Ma, H.-F. Jing, C.-M. Zhang, Y.-J. Dong // Journal of Jilin University Medicine Edition. – 2014. – № 40 (5). – P. 1013–1017.

References

1. Gareev E.M. Osnovy matematiko-statisticheskoy obrabotki mediko-biologicheskoy informacii. Ufa: Izd-vo GOU VPO «Bashgosmeduniversitet Rozdrava», 2009. 346 p.
2. Ivashkin V.T. Racionalnaja farmakoterapija v gepatologii / V.T. Ivashkin, A.O. Bueverova. M., 2009. 294 p.
3. Izmenenie funkcii pecheni pri stimuljacii i depressii makrofagov u krysv Vistar s toksicheskim gepatitom / I.A. Goncharova, S.Ja. Zhanaeva // Bjull. SO RAMN. 2004. no. 4 (114). pp. 84–87.
4. Pinegin B.V. Nejtrofily: struktura i funkcija / B.V. Pinegin, A.N. Majanskij // Immunologija. 2007. T. 28, no. 6. pp. 374–382.

5. Saratkov A.S. Vlijanje hepatoprotektorov, sodržashih fosfolipidy, na zavisimuju ot citohroma R-450 antitoksičeskuju funkciju pečeni pri jeksperimentalnom toksicheskom gepatite / A.S. Saratkov, A.I. Vengerovskij // Bjull. jeksperiment. biologii i mediciny. 1999. T. 127, no. 4. pp. 392–394.
6. Simbircev A.S. Toll belki: specificheskie receptory nespecificheskogo immuniteta / A.S. Simbircev // Immunologija. 2005. no. 6. pp. 368–377.
7. Frejdlin I.S. Sistema mononuklearnih fagocitov. M.: Medicina, 1984. 272 p.
8. Shkapova E.A. Kletočnaja čuvstvitel'nost k reaferonu u bol'nyh počechno kletočnym rakom posle reaferonoterapii / E.A. Shkapova, L.M. Kurtasova, A.A. Savchenko // Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny. 2007. T. 144, no. 7. pp. 90–92.
9. Jagoda A.V. Kliničeskaja citohimija / Pod red. A.V. Jagody, N.A. Lokteva. – Stavropol', 2005. 485 p.
10. Eastmond D.A. Evaluating genotoxicity data to identify a mode of action and its application in estimating cancer risk at low doses: a case study involving carbon tetrachloride // Environ Mol Mut. 2008. Vol. 49. pp. 132–141.
11. Fan X. Attenuation of CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF-β1 / X. Fan, Q. Zhang, S. Li, Y. Lv // PLoS ONE. 2013. no. 8 (12), Article Number: e82190.
12. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials / O. Dalgard, K. Bjoro, H. Ring Larsen, H. Verbaan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 22. pp. 552–556.
13. Ishola I.O. Hepatoprotective and antioxidant activities of hepacare, a herbal formulation against carbon tetrachloride-induced liver injury / I.O. Ishola, A.A. Akinyede, A.K. Robert, S.A. Omilabu // Drug Research. 2015. no. 65 (1). pp. 30–39.
14. Jiang Y. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-β/Smad interference / Y. Jiang, C. Wang, Y.-Y. Li, X.-C. Wang // Journal of Ethnopharmacology. 2014. no. 158 (PA). pp. 230–238.
15. Ma J.-N. Anti-hepatic fibrosis effect of low molecular weight chitosan and its influence in TLR4 expression / J.-N. Ma, H.-F. Jing, C.-M. Zhang, Y.-J. Dong // Journal of Jilin University Medicine Edition. 2014. no. 40 (5). pp. 1013–1017.

Рецензенты:

Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории № 9 Научно-исследовательского технологического института гербицидов и регуляторов роста растений Академии наук республики Башкортостан, г. Уфа;

Сакаева Д.Д., д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии ГБУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» Министерства здравоохранения республики Башкортостан, г. Уфа.

УДК 616-009.12-053.9:616-06-084.001.018

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
СИНДРОМА ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ
И СИНДРОМА ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****Оленская Т.Л., Коневалова Н.Ю., Губарев Ю.Д., Козлов К.Л.,
Бирюкова И.В., Печерская М.С.***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Витебск, e-mail: t_olen@tut.by*

Определены статистически значимые взаимосвязи синдрома головокружения с динамикой уровня систолического артериального давления (САД) во время активной ортостатической пробы (уровень САД на 1-й минуте пробы $F = 5,39$, $p = 0,03$; САД на 5-й минуте $F = 10,40$, $p = 0,004$; САД на 10-й минуте $F = 11,81$, $p = 0,002$; с появлением кардиалгий во время пробы $F = 10,64$, $p = 0,003$), а также уровнем общего холестерина ($F = 4,52$, $p = 0,04$). Установлено влияние возрастной границы 60 лет на гетерогенность динамики уровня систолического артериального давления во время активной ортостатической пробы у пациентов с артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией 60 лет и старше выявлены статистически значимые отличия динамики уровня диастолического артериального давления на 1-й и 15-й минутах активной ортостатической пробы. Построены модели логистической регрессии вероятного прогнозирования развития синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов с артериальной гипертензией с учетом комплексной оценки результатов активной ортостатической пробы и клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые люди, прогнозирование**FORECASTING OF THE ORTHOSTATIC HYPOTENSION SYNDROME
AND DIZZINESSES SYNDROME AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION****Olenskaya T.L., Konevalova N.Y., Gubarev Y.D., Kozlov K.L.,
Birjukova I.V., Pecherskaya M.S.***EO «Vitebsk State Medical University», Vitebsk, e-mail: t_olen@tut.by*

Identified a statistically significant relationship with the dynamics of dizziness syndrome in systolic blood pressure (SBP) during active orthostatic test (SBP at 1st minute sample $F = 5,39$, $p = 0,03$; SBP at the 5th minute $F = 10,40$, $p = 0,004$; SBP 10th minute $F = 11,81$, $p = 0,002$; with the advent cardioalgia during sample $F = 10,64$, $p = 0,003$), and total cholesterol levels ($F = 4,52$, $p = 0,04$). The influence of the age limit of 60 years on the heterogeneity of the dynamics of systolic blood pressure during active orthostatic test in patients with hypertension. In old patients with hypertension, we have found statistically significant differences between the dynamics of the diastolic blood pressure on the 1st and 15th minute active orthostatic test. The logistic regression models predicting the probable development of the syndrome of orthostatic hypotension and dizziness syndrome were built in patients with hypertension, taking into account the results of a comprehensive evaluation of the active orthostatic test, clinical and laboratory parameters.

Keywords: hypertension, elderly people, forecasting

Синдром ортостатической гипотензии является частой причиной синкопальных состояний у людей старших возрастных групп. При этом увеличивается число падений с высоким риском развития повреждений, вероятность развития инфарктов миокарда или транзиторных ишемических атак, что может способствовать инвалидности и даже летальному исходу.

Синдром ортостатической гипотензии (СОГ) определяется как снижение систолического артериального давления более 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более 10 мм рт.ст. в течение трех минут после перехода в вертикальное положение либо подъема головы более чем 60 градусов на наклонном столе. Это определение не учитывает снижение уровня артериального давления после третьей минуты ортостаза

или симптомов, появление которых связано с меньшим изменением артериального давления (АД) в вертикальном положении [2, 3].

СОГ встречается у 5–11% людей среднего возраста и увеличивается у старших возрастных групп – до 13–30,3%. Госпитализация пациентов в связи с клиническими проявлениями СОГ прогрессивно увеличивается: от 4,2% (65 до 74 лет) до 30,5% (старше 75 лет) [4, 5].

Различные клинические проявления СОГ и развитие синкопальных состояний у людей старших возрастных групп обуславливает ограничение мобильности, повседневной деятельности и самообслуживания, усугубляет депрессию, способствует усилению страха повторного обморока. Это неблагоприятно сказывается на качестве их жизни, особенно с учетом коморбидности. Четвертая часть

гипотензивных эпизодов, ассоциировалась с развитием церебральной ишемии. Наиболее часто ортостатические реакции у пациентов АГ проявляются головокружениями, сердцебиением, потемнением в глазах, слабостью при быстром изменении положения тела, длительном стоянии [4, 5].

В связи с чем актуальной является разработка модели вероятного среднесрочного прогноза развития синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп.

Целью работы было разработать модель вероятного прогноза развития синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп.

Материалы и методы исследования

208 пациентам с АГ была проведена активная ортостатическая проба (АОП) с регистрацией артериального давления, частоты сердечных сокращений, регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), анализом клинико-лабораторных показателей. Средний возраст обследуемых составил $55,2 \pm 9,4$ лет, мужчин было – 112, женщин – 96 человек. Пациенты были разделены на две подгруппы: 1 группа (пациенты 60 лет и старше) – 83 человека, средний возраст составил – $65 \pm 3,9$ лет, 2 группа (пациенты младше 60 лет) – 125 человек, средний возраст – $47,4 \pm 7,2$ лет ($p < 0,05$).

Активная ортостатическая проба проводилась по протоколу, в нашей модификации [1]. Каждому обследуемому объясняли цели обследования и методику выполнения АОП, получали его согласие.

Критериями преждевременного прекращения пробы были: появление или усиление головокружения и потемнения в глазах, боли в области сердца, перебои в работе сердца, предобморочное состояние, нарушение координации, признаки ишемии миокарда на ЭКГ-мониторе (подъем или снижение сегмента ST более чем на 1 мм), выраженное головокружение.

Во время проведения АОП оценивали следующие симптомы: вегетативные проявления, церебральную симптоматику, кардиальную симптоматику.

Запись ЭКГ осуществляли с помощью автоматического аппарата «Bioset-8000». Величину интервалов PQ и QT определяли во II стандартном отведении ЭКГ.

Анализ систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей электрокардиограммы осуществляли исходно, на 1-й, 5-й, 10-й минутах вертикального положения, на 1-й, 5-й, 10-й минутах горизонтального положения (11-й, 15-й, 20-й минуты пробы соответственно).

Рассчитывали дельты (Δ) изучаемых показателей как разницу между значениями на 1-й ($\Delta 1_0$), 5-й ($\Delta 5_0$), 10-й ($\Delta 10_0$) минутах вертикального положения, по сравнению с исходными данными. В горизонтальном положении рассчитывали как разницу между значениями на 11-й ($\Delta 11_{10}$), 15-й ($\Delta 15_{10}$), 20-й ($\Delta 20_{10}$) минутах и данными на 10-й минуте АОП. Также были оценены показатели динамики

(Δ) в вертикальном положении: как разница на 5-й и 10-й минутах по сравнению с 1-й минутой пробы ($\Delta 5_1$; $\Delta 10_1$) и в горизонтальном положении как разница на 15-й и 20-й минутах по сравнению с 11-й минутой АОП ($\Delta 15_{11}$; $\Delta 20_{11}$).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические симптомы у пациентов артериальной гипертензии во время проведения АОП. Во время перехода из горизонтального положения в вертикальное у 10,3% пациентов АГ младше 60 лет была зарегистрирована головная боль, головокружения – у 49,3% пациентов, кардиалгии – 11,6%, слабость отметили 40,6% обследуемых.

На 1-й минуте пробы у 60% пациентов АГ 60 лет и старше отмечалось усиление слабости, у 64% больных – головокружение; потемнение или мелькание «мушек» в глазах – у 10% пациентов; пошатывание – у 9% пациентов, головная боль – у 60% пациентов. У 8,2% пациентов возникало сердцебиение, у 16% пациентов 60 лет и старше отмечалось появление кардиалгии.

Применение дисперсионного анализа не установило влияния возрастной границы 60 лет на наличие различных клинических проявлений во время АОП в обследуемой группе пациентов АГ ($F = 0,57$; $p = 0,63$).

С помощью дисперсионного анализа у пациентов АГ с наличием головокружений как клинического проявления синдрома ортостатической гипотензии, возможной причины падений и развития осложнений, были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи. Появление головокружения было взаимосвязано с динамикой уровня систолического артериального давления во время АОП (уровень САД на 1-й минуте пробы $F = 5,39$, $p = 0,03$; САД на 5-й минуте $F = 10,40$, $p = 0,004$; САД на 10-й минуте $F = 11,81$, $p = 0,002$), с появлением кардиалгий во время пробы ($F = 10,64$, $p = 0,003$), а также уровнем общего холестерина ($F = 4,52$, $p = 0,04$).

У пациентов с артериальной гипертензией 60 лет и старше систолическое АД было статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов младше 60 лет на 5-й, 10-й, 11-й, 15-й, 20-е минутах пробы ($p < 0,05$).

При переходе в положение стоя, по сравнению с исходными данными, в двух возрастных группах обследуемых пациентов отмечено статистически значимое снижение уровня САД на 1-й, 5-й и 10-й минутах ($p < 0,05$). В положении «лежа» определялось увеличение САД на 11-й, 15-й, и 20-й минутах, по сравнению с данными на 10-й минуте ($p < 0,05$).

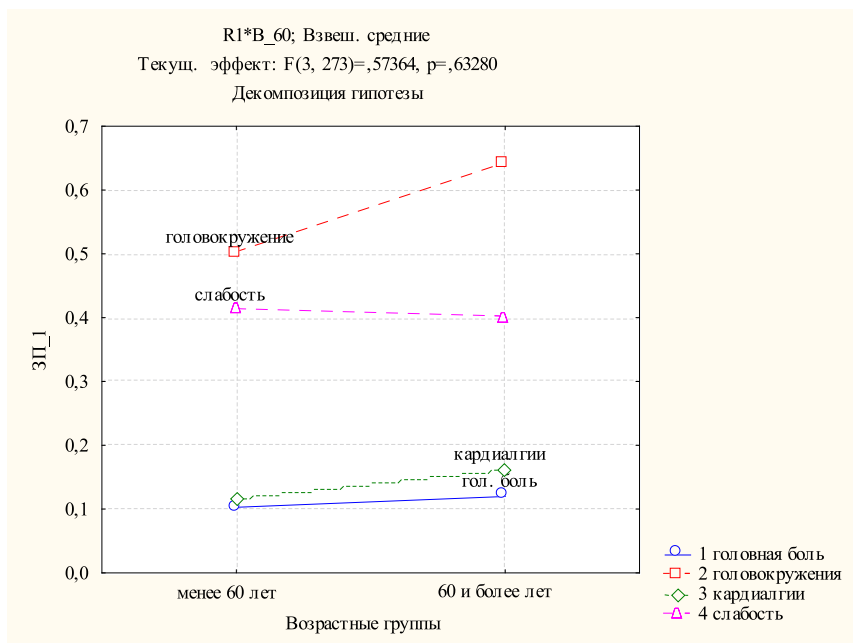


Рис. 1. Дисперсионный анализ показателей клинической картины во время активной ортостатической пробы в двух возрастных группах обследуемых пациентов с артериальной гипертензией

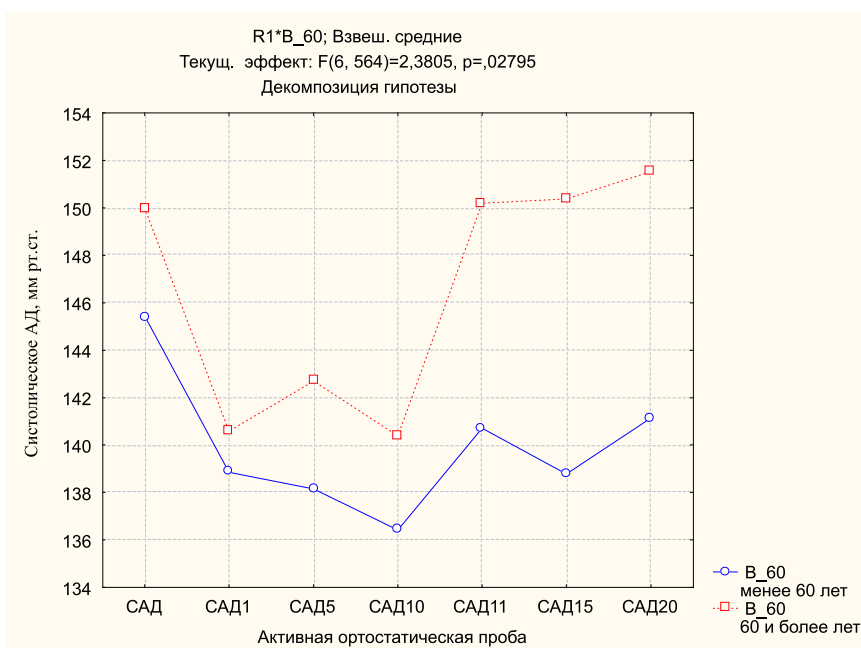


Рис. 2. Дисперсионный анализ динамики систолического артериального давления во время пробы в двух возрастных группах обследуемых пациентов

Применение дисперсионного анализа позволило установить влияние возрастной границы 60 лет на динамику уровня САД во время АОП в обследуемых группах пациентов АГ; выявило наличие статистически значимых отличий на 11-й минуте ($F = 5,21$;

$p = 0,02$), 15-й минуте ($F = 6,72$; $p = 0,01$), 20-й минуте ($F = 4,39$; $p = 0,04$) (рис. 2).

В двух возрастных группах пациентов АГ диастолическое артериальное давление статистически значимо не отличалось во время пробы ($p > 0,05$). У пациентов

с АГ младше 60 лет было отмечено статистически значимое снижение уровня ДАД на 1-й и 5-й минутах пробы ($p < 0,05$). Во время АОП у пациентов 60 лет и старше было отмечено изменения уровня ДАД на 1-й минуте и 15-й минутах ($p < 0,05$) пробы. Позволило установить у лиц 60 лет и старше статистически значимые отличия уровня ДАД на 1-й минуте, по сравнению с исходным положением, и на 15-й минуте, по сравнению с данными на 10-й минуте ($p < 0,05$).

Применение дисперсионного анализа в данной группе пациентов не выявило влияния возрастной границы 60 лет на динамику ДАД во время АОП ($F = 1,42$; $p = 0,2$, рис. 3).

У пациентов 60 лет и старше частота сердечных сокращений была меньше на 10-й минуте пробы ($p < 0,05$), по сравнению с данными у лиц младше 60 лет.

В двух обследуемых группах статистически значимое увеличение ЧСС отмечалось в положении «стоя» на 1-й, 5-й и 10-й минутах ($p < 0,05$). При переходе в горизонтальное положение ЧСС уменьшалось на 11-й, 15-й и 20-й минутах ($p < 0,05$), по сравнению с данными на 10-й минуте.

Применение дисперсионного анализа позволило установить влияние возрастной границы 60 лет на динамику уровня частоты сердечных сокращений во время АОП в обследуемой группе пациентов АГ ($F = 3,10$; $p = 0,005$ (рис. 4).

В обследуемых возрастных подгруппах пациентов с артериальной гипертензией статистически значимых отличий продолжительности интервалов PQ и QT исходно и во время АОП выявлено не было.

В вертикальном положении у пациентов 60 лет и старше и младше 60 лет отмечено статистически значимое уменьшение продолжительности PQ на 1-й, 5-й и 10-й ($p < 0,05$) минутах, по сравнению с исходными данными. В положении лежа PQ удлинялся на 11-й, 15-й и 20-й ($p < 0,05$) минутах АОП, по сравнению со значениями на 10-й минуте у пациентов младше 60 лет, а в старшей возрастной группе достоверные изменения были только на 15-й минуте.

Применение дисперсионного анализа не позволило установить влияние возраста на динамику интервала PQ во время АОП в обследуемой группе пациентов АГ ($F = 0,76$; $p = 0,596$).

Во время АОП у пациентов с артериальной гипертензией обеих возрастных групп отмечено статистически значимое уменьшение продолжительности QT в вертикальном положении на 1-й, 5-й и 10-й минутах, по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). В горизонтальном положении QT удлинялся на 11-й, 15-й и 20-й минутах теста, по сравнению с данными на 10-й минуте ($p < 0,05$). Применение дисперсионного анализа не позволило установить влияние возраста на динамику интервала QT во время АОП в обследуемой группе пациентов АГ ($F = 0,34$; $p = 0,91$).

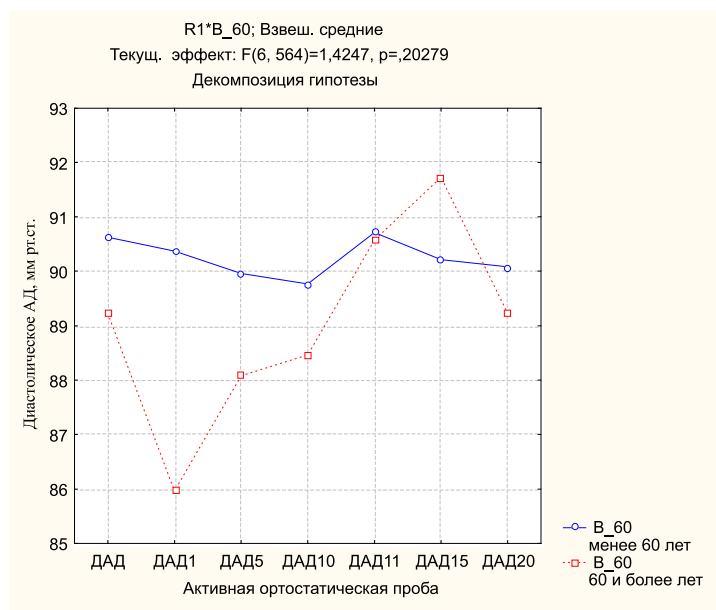


Рис. 3. Дисперсионный анализ динамики диастолического артериального давления во время пробы в двух возрастных группах обследуемых пациентов

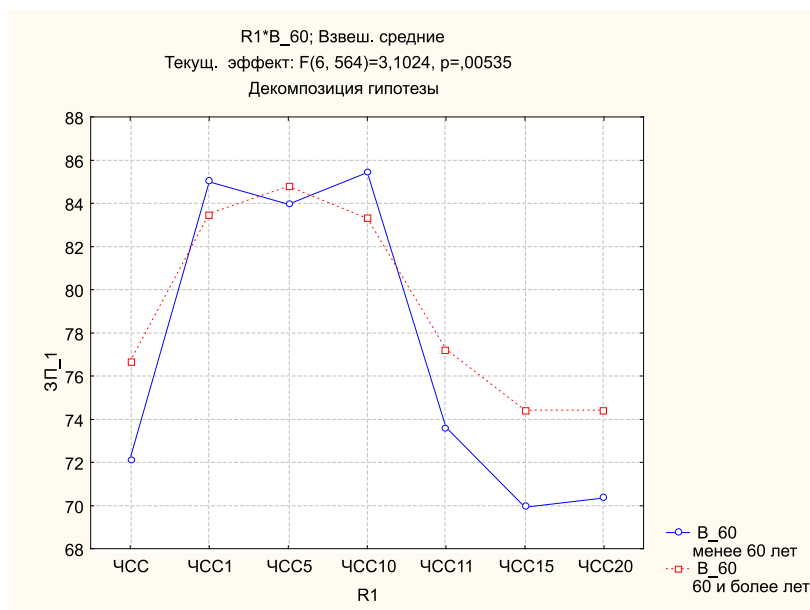


Рис. 4. Дисперсионный анализ динамики частоты сердечных сокращений во время пробы в двух возрастных группах обследуемых пациентов

У пациентов с АГ мужчин возрастной группы 60–69 лет выявлена отрицательная слабая корреляция между появлением головокружения и изменением $\Delta\text{САД}_{5-1}$ в вертикальном положении ($r = -0,44$; $p < 0,05$), высокая с $\Delta\text{ЧСС}_{11-10}$ ($r = -0,87$; $p < 0,05$) и $\Delta\text{ДАД}_{15-10}$ ($r = -0,83$; $p < 0,05$).

Комплексная клиничко-социальная оценка изучаемых показателей с помощью логистической регрессии позволила построить модели вероятности развития синдромов ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов артериальной гипертензией. Вероятность развития события рассчитывали как $P = 1/1 + e^{-P}$.

$$Y = 27,9 + 0,43 \cdot \Delta\text{ДАД}_{1-0} + 0,18 \cdot \Delta\text{ЧСС}_{5-1} + 0,43 \cdot \Delta\text{САД}_{5-0} - 0,22 \cdot \text{Возраст} - 0,025 \cdot \Delta\text{ДАД}_{5-1} - 0,19 \cdot \Delta\text{ЧСС}_{1-0} - 0,053 \cdot \text{глюкоза} - 0,09 \cdot \text{ИМТ},$$

где $\Delta\text{ДАД}_{1-0}$ – разница диастолического артериального давления на 1-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными в положении лежа; $\Delta\text{ЧСС}_{5-1}$ – разница частоты сердечных сокращений на 5-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с данными на 1-й минуте пробы; $\Delta\text{САД}_{5-0}$ – разница систолического артериального давления на 5-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными в положении лежа; возраст – возраст на момент обследования, лет; $\Delta\text{ДАД}_{5-1}$ – разница диа-

столического артериального давления на 5-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с данными на 1-й минуте пробы; $\Delta\text{ЧСС}_{1-0}$ – разница частоты сердечных сокращений на 1-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными в положении лежа; глюкоза – уровень глюкозы на момент обследования, ммоль/л; ИМТ – индекс массы тела на момент обследования, кг/м². Чувствительность – 87%, специфичность – 91%.

Синдром головокружения

$$Y = -59,2 + 0,2 \cdot \Delta\text{САД}_{1-0} + 0,21 \cdot \Delta\text{ДАД}_{5-1} + 0,42 \cdot \text{ИМТ} + 10,3 \cdot \text{ОХС} - 0,68 \cdot \Delta\text{ЧСС}_{5-1} - 0,19 \cdot \Delta\text{ДАД}_{1-0} - 0,88 \cdot \Delta\text{ЧСС}_{1-0},$$

где $\Delta\text{САД}_{1-0}$ – разница систолического артериального давления на 1-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными в положении лежа; $\Delta\text{ДАД}_{5-1}$ – разница диастолического артериального давления на 5-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с данными на 1-й минуте пробы; ИМТ – индекс массы тела на момент обследования, кг/м²; ОХС – уровень общего холестерина на момент обследования, ммоль/л; $\Delta\text{ЧСС}_{5-1}$ – разница частоты сердечных сокращений на 5-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с данными на 1-й минуте пробы; $\Delta\text{ДАД}_{1-0}$ – разница диастолического артериального давления на 1-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными; $\Delta\text{ЧСС}_{1-0}$ – разница

частоты сердечных сокращений на 1-й минуте вертикального положения АОП, по сравнению с исходными данными. Чувствительность – 89%, специфичность – 91%.

Таким образом, определена роль динамики уровня артериального давления, частоты сердечных сокращения, результатов лабораторно-инструментального обследования на возможность прогнозирования синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов с артериальной гипертензией.

Полученные данные показывают необходимость проведения комплексного осмотра, оценки результатов активной ортостатической пробы у пациентов с артериальной гипертензией.

Разработанные модели вероятного прогнозирования синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружения характеризуются удовлетворительной чувствительностью и специфичностью. Предлагаемые модели доступны для применения медицинским работникам как поликлинического звена, так и стационаров.

Выводы

1. Установлено влияние возрастной границы 60 лет на динамику уровня систолического артериального давления во время активной ортостатической пробы у пациентов с артериальной гипертензией.

2. У пациентов с артериальной гипертензией 60 лет и старше выявлены статистически значимые отличия динамики уровня диастолического артериального давления на 1-й и 15-й минутах активной ортостатической пробы.

3. Построены модели логистической регрессии вероятного прогнозирования развития синдрома ортостатической гипотензии и синдрома головокружений у пациентов с артериальной гипертензией с учетом комплексной оценки результатов активной

ортостатической пробы и клинико-лабораторных показателей.

Список литературы

1. Оленская Т.Л. Комплексная оценка ортостатических реакций и возможность прогнозирования исходов у больных артериальной гипертензией // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Рец. сборник мат-лов конференции. Витебск, 2005. – С. 209–212.
2. Diagnosis and management of orthostatic hypotension // European Federation of Neurological societies. – 2011.
3. Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger // Intern Med. – 2013 Apr; 273(4). – P. 322–335.
4. Feldstein C., Weder A.B. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patient // J Am Soc Hypertens. – 2012. Jan-Feb; 6(1). – P. 27–39.
5. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic Hypotension in the Elderly: Diagnosis and Treatment // The American Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 120. – P. 841–847.

References

1. Olenskaja T.L. Kompleksnaja ocenka ortostaticheskix reakcij i vozmozhnost prognozirovaniya ishodov u bolnyh arterialnoj gipertenziej // Dostizhenija fundamentalnoj, klinicheskoy mediciny i farmacii. Rec. sbornik mat-lov konferencii. Vitebsk, 2005. pp. 209–212.
2. Diagnosis and management of orthostatic hypotension // European Federation of Neurological societies. 2011.
3. Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger // Intern Med. 2013 Apr; 273(4). pp. 322–335.
4. Feldstein C., Weder A.B. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patient // J Am Soc Hypertens. 2012. Jan-Feb; 6(1). pp. 27–39.
5. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic Hypotension in the Elderly: Diagnosis and Treatment // The American Journal of Medicine. 2007. Vol. 120. pp. 841–847.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии, антивозрастной медицины Института повышения квалификации, г. Москва;

Перелыгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник АНО «Научно исследовательский центр «Геронтология», г. Москва.

УДК 614.71/.73 + 616.1/.8

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Петров С.Б., Сенников И.С., Петров Б.А.

ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России, Киров, e-mail: bapetrov@mail.ru

В работе приведены материалы исследования по изучению влияния экологических факторов городской среды на заболеваемость взрослого населения г. Кирова болезнями системы кровообращения. Методом выделения главных компонент определены 3 фактора, объясняющих 86% полной дисперсии переменных. Среди выделенных факторов основная нагрузка (45% дисперсии) приходится на фактор химического загрязнения атмосферного воздуха и почвы, оказывающего сильное влияние как на общий уровень распространенности болезней системы кровообращения ($r = 0,84$), так и на уровни распространенности отдельных нозологических форм (болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением – $r = 0,91$, cerebrovаскулярные болезни – $r = 0,87$, ишемическая болезнь сердца – $r = 0,73$). Факторы, характеризующие качество водопроводной воды (29% дисперсии), акустическую и электромагнитную нагрузки (12% дисперсии) оказывают влияние средней силы на общий уровень распространенности болезней системы кровообращения ($r = 0,51$ и $r = 0,56$ соответственно) и на уровни распространенности отдельных нозологических форм ($r = 0,52 - 0,65$). При детальной характеристике многокомпонентного химического загрязнения атмосферного воздуха на исследуемой городской территории установлена ведущая роль в формировании болезней системы кровообращения фактора техногенной химической нагрузки, ассоциированного с взвешенными веществами, оксидами серы и азота ($r = 0,70 - 0,78$).

Ключевые слова: городская среда, химическое загрязнение атмосферного воздуха и почвы, качество питьевой воды, уличный шум, электромагнитные поля, взрослое население, заболеваемость болезнями системы кровообращения, факторный анализ

INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS OF THE URBAN ENVIRONMENT ON THE POPULATION MORBIDITY OF BLOOD CIRCULATORY SYSTEMS

Petrov S.B., Sennikov I.S., Petrov B.A.

Kirov state medical academy, Kirov, e-mail: bapetrov@mail.ru

Materials of research on studying of influence of ecological factors of an urban environment on a case rate of adult population of Kirov by illnesses of the blood circulatory system are given in work. The method of allocation main a component determined 3 factors explaining 86% of full dispersion of variables. Among the allocated factors the main load is the share of a factor of chemical pollution of the atmospheric air and the soil having strong impact as on the general level of prevalence of illnesses of the blood circulatory system, and on levels of prevalence of separate nosological forms (the illness which are characterized by the raised blood pressure, cerebrovascular illnesses, coronary heart disease). The factors characterizing quality of tap water acoustic and electromagnetic loads have impact of average force on the general level of prevalence of illnesses of the blood circulatory system. At the detailed characteristic of multicomponent chemical pollution of atmospheric air on the studied urban area the leading role in formation of illnesses of the blood circulatory system of the factor of a technogenic chemical load associated with airborne particular matters, oxides of sulfur and nitrogen is established.

Keywords: urban environment, chemical pollution of atmospheric air and soil, quality of potable water, street hum, electromagnetic fields, adult population, morbidity of the blood circulatory system, factor analysis

Болезни системы кровообращения (БСК) являются одной из основных медико-социальных проблем на урбанизированных территориях в связи с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью. Учитывая многофакторность формирования и развития болезней системы кровообращения, важным аспектом оценки риска является определение структуры детерминирующих факторов, в том числе экологических.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния экологических факторов городской среды (химическое загрязнение атмосферного воздуха и почвы, качество питьевой воды, уличный шум, электромагнитные поля) на заболеваемость

взрослого населения г. Кирова болезнями системы кровообращения.

В задачи исследования входило проведение гигиенического районирования городской территории по уровням интенсивности экологических факторов, статистического анализа с установлением причинно-следственных связей в системе «экологические факторы – взрослое население – болезни системы кровообращения».

Материалы и методы исследования

Для районирования городской территории по уровню воздействия экологических факторов был проведен расчет таких интегральных показателей, как коэффициент комплексного загрязнения атмосферного воздуха (K'), коэффициент суммарного химическо-

го загрязнения воды ($K_{\text{вода}}$), коэффициент суммарного химического загрязнения почвы (Z_c). Критериями для оценки акустического режима служили кратности превышений фактических уровней шума от величины предельно допустимого уровня ($L_{\text{Аэкв}}$), электромагнитной нагрузки – кратности превышений нормативных значений напряженности поля для электрической составляющей (В/м) и плотности потока энергии (мкВт/см²) [7].

Заболеваемость взрослого населения БСК изучалась путем анализа данных учета всех случаев обращений за медицинской помощью в городские учреждения здравоохранения (ф. № 12). Сбор информации проведен в поликлиниках, обслуживающих население районов, ранжированных по уровням интенсивности экологических факторов.

Для характеристики влияния экологических факторов городской среды на заболеваемость населения БСК был применен факторный анализ методом выделения главных компонент, вращением по типу «варимакс» с нормализацией Кайзера. Оценка силы, направления и статистической значимости связей между изучаемыми показателями выполнена методом корреляционного анализа по Пирсону. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS for Windows, версия 18 [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, при характеристике экологических факторов городской территории методом выделения главных компонент определены 3 фактора, объясняющие 86 % полной дис-

персии переменных – 45 %, 29 % и 12 % соответственно.

Основная нагрузка для фактора № 1 приходится на уровень химического загрязнения атмосферного воздуха и почвы. Эти показатели имеют тесную связь между собой и могут быть представлены как один фактор, характеризующий уровень техногенной нагрузки химической природы. На данный фактор приходится наибольший процент дисперсии (45 %), и он сильно влияет на уровень распространенности болезней системы кровообращения.

Для фактора № 2 основная нагрузка приходится на уровень химического загрязнения воды, что позволяет представить его как фактор, характеризующий качество водопроводной питьевой воды. Данный фактор имеет относительно низкий процент дисперсии (29 %) и оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения.

На фактор № 3, который характеризует уровень техногенной нагрузки физической природы (шум, ЭМП), приходится наиболее низкий процент дисперсии (12 %), и он оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения.

В табл. 2 представлена характеристика связи факторов и уровня заболеваемости болезнями системы кровообращения по отдельным нозологическим формам.

Таблица 1

Факторные нагрузки на выделенные компоненты

Компоненты	Фактор		
	№ 1	№ 2	№ 3
	% дисперсии 45	% дисперсии 29	% дисперсии 12
Общий уровень БСК	$r = 0,84$	$r = 0,51$	$r = 0,56$
Качество атмосферного воздуха	$r = 0,77$	$r = 0,14$	$r = 0,10$
Техногенное загрязнение почвы	$r = 0,72$	$r = 0,14$	$r = 0,10$
Качество питьевой воды	$r = 0,18$	$r = 0,95$	$r = 0,12$
Уличный шум	$r = 0,15$	$r = 0,11$	$r = 0,76$
Электромагнитные поля	$r = 0,12$	$r = 0,10$	$r = 0,23$

Таблица 2

Влияние выделенных факторов на уровень распространенности болезней системы кровообращения по отдельным нозологическим формам

Болезни системы кровообращения	Фактор		
	№ 1	№ 2	№ 3
Хронические ревматические болезни сердца	$r = 0,44$	$r = 0,40$	$r = 0,16$
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	$r = 0,91^*$	$r = 0,60^*$	$r = 0,65^*$
Ишемическая болезнь сердца	$r = 0,73^*$	$r = 0,53^*$	$r = 0,52^*$
Цереброваскулярные болезни	$r = 0,87^*$	$r = 0,58^*$	$r = 0,57^*$

П р и м е ч а н и е . * – уровень значимости коэффициента корреляции $p < 0,05$.

Как видно из данной таблицы наблюдается статистически значимая, прямая корреляционная связь выделенных факторов на распространенность всех представленных нозологических форм БСК, кроме хронических ревматических болезней сердца. Наибольшее влияние на распространенность БСК оказывает фактор № 1, имеющий сильную корреляционную связь с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, цереброваскулярными болезнями и связь средней силы с ишемической болезнью сердца.

Уровни статистической значимости коэффициентов корреляции свидетельствуют о сочетанном влиянии выделенных факторов на формирование болезней системы кровообращения среди взрослого городского населения.

Таким образом, результаты факторного анализа свидетельствуют о доминирующем влиянии на формирование БСК фактора техногенной химической нагрузки.

При детальной характеристике многокомпонентного аэротехногенного загрязнения исследуемой городской территории методом выделения главных компонент определены 3 фактора, объясняющие 81 % полной дисперсии переменных – 55 %, 17 % и 9 % соответственно. С фактором № 1 наибольшую корреляцию имеют концентрации в атмосферном воздухе взвешенных веществ, оксидов серы и азота, с фактором № 2 – концентрации ароматических углеводородов, с фактором № 3 – концентрации фенола.

В табл. 3 представлена характеристика связей выделенных химических факторных групп и уровней заболеваемости БСК по отдельным нозологическим формам.

характеризующихся повышенным кровяным давлением, наблюдается сочетанное влияние факторов № 1 и № 2, однако с фактором № 2 наблюдается связь средней силы. Вероятно, одной из причин доминирующего влияния данных факторов является выраженная способность взвешенных веществ сорбировать токсичные газообразные соединения с образованием пылегазовых композиций.

Роль пылегазовых композиций в развитии патологических процессов подтверждается результатами наших экспериментальных исследований. Так, биологическое действие основного загрязнителя атмосферного воздуха на исследуемой территории летучей золы твердотопливных теплоэлектроцентралей в составе пылегазовой смеси при длительном хроническом воздействии в малых дозах характеризуется, наряду с резорбтивно-токсическим эффектом, интенсивной генерацией и накоплением активных форм кислорода, увеличением содержания липоперекисей, снижением активности антиоксидантной системы и формированием иммунопатологических процессов. Патоморфологические изменения в сердце подопытных животных, затравленных пылегазовой смесью, проявлялись развитием воспалительных процессов и дистрофических изменений в миокарде [6]. Механизмы данных патологических процессов связаны, в первую очередь, с влиянием избыточного количества свободных радикалов на развитие воспалительных процессов в миокарде, митохондриальной гипоксии и нарастание энергетического дефицита в кардиомиоцитах, что приводит к дистрофическим изменениям

Таблица 3

Влияние химических факторных групп на уровень распространенности болезней системы кровообращения

Болезни системы кровообращения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Хронические ревматические болезни сердца	0,30	0,10	0,25
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	0,78*	0,42*	0,13
Ишемическая болезнь сердца	0,75*	0,29	0,26
Цереброваскулярные болезни	0,76*	0,34	0,02
Общий уровень	0,70*	0,53*	0,09

Примечание. * – уровень значимости коэффициента корреляции $p < 0,05$.

Как видно из данной таблицы, ведущая роль в формировании БСК принадлежит фактору № 1 (сильная, прямая корреляционная связь), ассоциированного с взвешенными веществами, оксидами серы и азота. В отношении болезней,

в миокарде. Продукты перекисного окисления липидов способны изменять барьерные свойства клеточных мембран, вызывать вазоконстрикцию артериол и повышение общего периферического сопротивления [1, 4, 5].

Список литературы

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
2. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. – СПб: Фолиант. – 2000. – 127 с.
3. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48–61.
4. Петров С.Б. Исследование биологического действия летучей золы в составе пылегазовой смеси / С.Б. Петров, Б.А. Петров, П.И. Папок, Т.И. Шешунова // Экология человека. – 2009. – № 12. – С. 13–16.
5. Петров С.Б. Медико-экологические аспекты охраны атмосферного воздуха в районах размещения теплоэлектростанций (монография). – Киров, 2010. – 222 с.
6. Петров Б.А. Исследование по оценке влияния экологических факторов городской среды на здоровье населения / Б.А. Петров, И.С. Сенников // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – Ч. 2. – С. 349–352.
7. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян // Ростов-на-Дону, 2008. – 320 с.

References

1. Vladimirov Ju.A. Svobodnye radikaly i antioksidanty / Ju.A. Vladimirov // Vestnik RAMN. 1998. no. 7. pp. 43–51.

2. Kushakovskij M.S. Metabolicheskie bolezni serdca. Spb: Foliant. 2000. 127 p.

3. Lankin V.Z. Svobodnoradikalnye processy pri zabolevaniyah serdechno-sosudistoj sistemy / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, Ju.N. Belenkov // Kardiologija. 2000. no. 7. pp. 48–61.

4. Petrov S.B. Issledovanie biologicheskogo dejstviya letuchej zoly v sostave pylega-zovoj smesi / S.B. Petrov, B.A. Petrov, P.I. Capok, T.I. Sheshunova // Jekologija cheloveka. 2009. no. 12. pp. 13–16.

5. Petrov S.B. Mediko-jekologicheskie aspekty ohrany atmosfernogo vozduha v rajonah razmeshhenija teplojelektrocentralej (monografija). Kirov, 2010. 222 p.

6. Petrov B.A. Issledovanie po ocenke vlijanija jekologicheskikh faktorov gorodskoj sredy na zdorove naselenija / B.A. Petrov, I.S. Sennikov // Fundamentalnye issledovaniya. 2014. no. 7. Ch. 2. pp. 349–352.

7. Halafjan A.A. Sovremennye statisticheskie metody medicinskih issledovanij / A.A. Halafjan // Rostov-na-Donu, 2008. 320 p.

Рецензенты:

Немцов Б.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кировской госмедакадемии, г. Киров;

Спицин А.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Кировской госмедакадемии, г. Киров.

УДК 577·1:618·36:616-007·12+618·2/3

ПРОТЕОМНЫЙ СПЕКТР ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»
Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: tnp-rniiap@yandex.ru*

Изучен протеомный профиль плаценты при физиологической беременности, преэклампсии и задержке роста плода (ЗРП). Исследования, проведенные с помощью двумерного электрофореза и времяпролетной масс-спектрометрии, позволили выявить и идентифицировать белки с различными регуляторными свойствами, интенсивность продукции которых при осложненной беременности значительно отличается от таковой при физиологической беременности. При ЗРП имеет место снижение экспрессии ряда белков, участвующих в трансмембранных процессах, ремоделировании цитоскелета, регуляции клеточного цикла, пролиферации, а также выполняющих роль шаперонов. Повышенная экспрессия отмечена для белков, опосредованно стимулирующих реакцию апоптоза. Развитие преэклампсии сопровождается нарушением продукции белков, регулирующих редокс-статус в плаценте, процессы трансляции, внутриклеточного транспорта, миграции клеток, цитогенеза и продукции активных форм кислорода. Сравнительный анализ результатов исследований протеомных спектров плаценты у женщин с ЗРП и преэклампсией обнаружил также межгрупповые различия. Выявленные изменения в протеомном профиле, очевидно, отражают нарушения молекулярно-клеточных взаимодействий в плаценте и имеют патогенетическое значение в формировании осложненной беременности. Специфика развития акушерской патологии может зависеть от различия протеомных спектров плаценты.

Ключевые слова: протеомный анализ, плацента, преэклампсия, задержка роста плода

PROTEOMIC SPECTRUM OF PLACENTA IN COMPLICATED PREGNANCY

Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A.

*Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don,
e-mail: tnp-rniiap@yandex.ru*

Studied the proteomic profile of the placenta during physiological pregnancy, preeclampsia and fetal growth retardation. Studies conducted using two-dimensional electrophoresis and time-of-flight mass spectrometry, allowed us to detect and identify proteins with different regulatory properties, the intensity of which production in complicated pregnancy is significantly different from that in physiological pregnancy. In case of FGR is a reduction of protein's expression of involved in transmembrane processes, remodeling of the cytoskeleton, cell cycle regulation, proliferation, as well as acting as chaperones. Superexpression marked for proteins stimulating reactions apoptosis. In case of pre-eclampsia is a distortion of protein's production that regulates the redox status in the placenta, the translation process, intracellular transport, cell migration, cytogenesis and production of reactive oxygen species. Comparative analysis of the results of studies proteomic spectrum of placenta of women with FGR and pre-eclampsia also found intergroup differences. The revealed changes in the proteomic profile, obviously, reflect disturbances of molecular and cellular interactions in the placenta and have pathogenetic importance in the formation of a complicated pregnancy. The specifics of development of obstetric pathology may depend on differences proteomic spectrum of placenta.

Keywords: proteomic analysis, placenta, pre-eclampsia, fetal growth retardation

Высокотехнологичные методические подходы молекулярной медицины с использованием современных постгеномных технологий позволяют выяснить ранее неизвестные механизмы развития осложненной беременности. К числу таких технологий относится протеомный анализ, дающий представление о совокупности белков исследуемой ткани и создающий качественно новые возможности для системных поисков молекулярных маркеров патологического процесса [3, 12].

Поскольку развитие беременности связано с молекулярно-клеточными изменениями не только в организмах матери и плода, но и в плаценте, обеспечивающей их взаимосвязь, изучение плацентарного протеомного профиля может дать важную информацию о механизмах развития акушерской патологии. Лидирующими ос-

ложнениями беременности, приводящими к пренатальной заболеваемости и смертности, являются преэклампсия и ЗРП. Однако данные о протеомном спектре плаценты при этих состояниях малочисленны и неоднозначны [6].

Целью настоящей работы явилось изучение протеомного профиля плаценты при преэклампсии и ЗРП.

Материалы и методы исследования

Исследованы плаценты 52 женщин в возрасте от 23 до 33 лет (в среднем $25,9 \pm 0,4$ года), составившие 3 группы. В 1-ю группу вошли 15 женщин с несложненным течением беременности и родов, во 2-ю – 18 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией средней степени тяжести в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10, код-014.0), в 3-ю группу – 19 женщин, с асимметричной формой ЗРП (МКБ-10, код – P.05.0). По возрасту, соматическому и акушерско-гинекологиче-

скому анамнезу пациентки обследуемых групп были сопоставимы.

Материалом исследования служили плаценты, взятые сразу после родов. Протеомные карты плацентарной ткани получали с помощью высокоразрешающего двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (приборы Protein IEF Cell и Protean II xi Multi-Cell, «Bio-Rad», США), который включал в первом направлении изоэлектрическое фокусирование (IPC – стрипы pH 3,0–10,0, прибор IEF Cell, «Bio-Rad», США), во втором – вертикальный электрофорез (8–16,5% гель, прибор Protein II xi Multi-Cell, «Bio-Rad», США). Для получения аналитических гелей использовали загрузку белка – 180 мкг/гель. Окрашивание белковых пятен осуществили азотно-кислым серебром, затем фореграммы сканировали и анализировали с использованием пакета программ PDQuest («Bio-Rad», США). Идентификацию белков после вырезания пятен из геля и процедуры трипсина проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии [4] на масс-спектрометре Autoflex II («Bruker», Германия) с помощью программы Mascot MS Search (Matrix Science, Великобритания) и баз данных NCBI и Swiss-Prot.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0. фирмы StatSoft. Inc.). Достоверность различий между сравниваемыми группами: для каждого белка отличия определяли с помощью χ^2 -критерия и четырехпольных таблиц сопряженности качественных признаков. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный протеомный анализ позволил идентифицировать белки с различными функциями и свойствами, обеспечивающими возможность многосторонней регуляции метаболизма плаценты, значительная часть которых обнаруживается во всех обследованных группах женщин. В то же время белковый состав плацентарной ткани при физиологической и осложненной беременности имеет определенные отличия (таблица).

Белки плаценты, идентифицированные при физиологической беременности, ЗРП и преэклампсии

№ п/п	Название белка	№ в базе Swiss-Prot	Mm, кДа	pI	Физ. бер.	ЗРП	Пре-экл.
1	α -актинин-4	O43707	105.4	5.2	–	+	+
2	Эндоплазмин	P14625	92.4	4.9	–	+	+
3	β -тропомиеозин	P07951	32.8	5.1	–	+	+
4	Виментин	P08670	53.7	4.4	–	+	–
5	Аконитатгидратаза, митохондриальная	Q99798	85.4	7.9	–	–	+
6	Белок теплового шока 60 кДа, митохондриальный	P10809	61.0	4.8	–	–	+
7	Пероксиредоксин-4	Q13162	30.8	5.2	–	–	+
8	Белок 14-3-3 эпсилон	P62258	29.2	5.8	–	–	+
9	β -актин	P60709	41.7	5.2	+	–	–
10	α -субъединица 6 типа протеасомы	P60900	38.6	5.7	+	–	–
11	60S кислый рибосомальный белок	P05388	34.2	5.6	+	–	–
12	Аннексин A4	P09525	32.9	5.4	+	–	–
13	Субъединица 2 комплекса Agr 2/3	O15144	32.1	6.2	+	–	–
14	α -тропомиеозин	P09493	32.7	4.2	+	–	–
15	γ -актин	P63261	41.7	5.3	+	–/	+
16	Актин-подобный белок 2	P61160	38.7	6.3	+	–/	+
17	Актин-подобный белок 3	P61158	52.3	5.4	+	–/	+
18	Нейтральная α -гликозидаза АВ	Q14697	96.8	5.7	+	–/	+
19	γ -аминобутиральдегид-дегидрогеназа	P49189	53.8	5.6	+	–/	+
20	Цитратсинтаза, митохондриальная	O75390	38.0	7.0	+	–/	+
21	Дельта (3.5)-Дельта (2.4)-диеноил-КоА-изомераза, митохондриальная	Q13011	30.1	6.9	+	–/	+
22	Прохибитин	P35232	29.8	5.1	+	–/	+
23	Эндоплазматический ретикулярный белок ERp29	P30040	29.0	5.2	+	–/	+
24	Аннексин A2	P07355	28.0	7.0	+	–/	+

Примечание. «+» – появление белка, «–» – отсутствие белка, Mm-молекулярная масса, pI – изоэлектрическая точка, * – появление или отсутствие белков при осложненной беременности относительно физиологической статистически значимо, ** – появление или отсутствие белков при ЗРП относительно преэклампсии статистически значимо.

Так, при ЗРП обнаружено снижение экспрессии белков, имеющих важное значение в регуляторных процессах. Эндоплазматический ретикулярный белок ERp29 является шапероном и ключевым фактором в фолдинге эндогенных секреторных белков. Подавление продукции этого белка может приводить к дисфункции протеасом и изменению интенсивности клеточной пролиферации [11]. Уменьшение экспрессии аннексинов A2 и A4, учитывая их роль в трансмембранном транспорте и ремоделировании цитоскелета [9, 10], очевидно, сопровождается нарушением этих процессов в плаценте. К выраженным отрицательным последствиям приводит снижение уровня прохибитина – многофункционального белка, расположенного на внутренней мембране митохондрий. Являясь шапероном этих субклеточных фракций, он регулирует в них клеточный цикл на уровне фаз G1 и S. Кроме того, прохибитин действует как транскрипционный модулятор α -рецептора эстрогена, что особенно важно для плацентарной ткани [1]. Снижение экспрессии еще двух белков, связанных с митохондриями, – цитратсинтазы и диеноил-КоА-изомеразы, в свою очередь, ухудшает работу данных клеточных структур и может сопровождаться уменьшением генерации энергии в плацентарной ткани.

Что касается актин-подобных белков 2 и 3, а также β – и γ – актинов, выполняющих различные функции в клеточных структурах, то нарушение их продукции будет сопровождаться угнетением этих функций, в частности, регуляции транспортных процессов. Снижение экспрессии кислого рибосомального белка 60S, участвующего в регулировании реакций трансляции, усугубляет метаболический дисбаланс в плаценте при ЗРП [5].

Изменение продукции белков при ЗРП проявляется не только в снижении, но и увеличении уровня некоторых из них. К числу таких белков относится α -актинин-4, связывание которого с транскрипционным фактором NF- κ B, модифицирует внутриклеточные функции последнего, в том числе, усиливает экспрессию генов, запускающих апоптоз [2]. Повышенная продукция виментина и β -тропомиозина, отвечающих за сохранность структуры цитоскелета, может иметь компенсаторное значение, направленное на поддержание клеточной целостности в условиях осложненной гестации. Увеличение экспрессии молекулярного шаперона – эндоплазматического ретикула при ядерной сигнализации, фолдинге и секреции ряда белков [13], по-видимому,

будет отражаться на процессах, находящихся в сфере влияния данного полипептида – белковом гомеостазе и клеточной дифференцировке.

Протеомный анализ плаценты при беременности, осложнившейся преэклампсией, выявил отсутствие 6 белков. В их числе следует отметить субъединицу 2 комплекса Actr 2/3 (actin-related protein – актин-подобный белок), необходимого для поддержания сосудистого компонента плацентарной ткани, 60S кислый рибосомальный белок, 20S протеасому (α -субъединица 6-типа), ответственную за интенсивность катаболической фазы плацентарного метаболизма. Кроме того, обнаружено снижение экспрессии аннексина A4, α -тропомиозина и β -актина. Поскольку немышечные изоформы актина находятся в цитоплазматических структурах в виде микрофиламентов, участвующих в транспорте внешнего сигнала с поверхности клетки в ядро, то модификация их продукции приводит к нарушению внутриклеточного транспорта. В то же время, α -тропомиозин, комплексируясь с актиновыми филаментами, обеспечивает миграцию клеток и цитокenez [8].

Развитие преэклампсии сопровождается также появлением дополнительных белков-отличий. Выявленное повышение экспрессии митохондриальной аконитатгидратазы и пероксиредоксина-4 может играть значительную роль в изменении свободнорадикальных процессов и редокс-статуса плаценты, что является важной составляющей развития окислительного стресса, сопровождающего прогрессирование преэклампсии.

Усиленная продукция таких молекулярных шаперонов, как белок теплового шока 60 (Hsp60) и эндоплазмин, контролирующих процессы ремоделирования нативного состояния белков [5,13], возможно, имеет компенсаторный характер в поддержании корректного фолдинга ряда регуляторных белков. Появление белка 14-3-3 эпсилон, связанного с модулированием эффекторных влияний трансформирующего фактора роста- β и фактора некроза опухоли- α , может приводить к усилению апоптоза [14]. В свою очередь, повышение экспрессии проапоптозных генов может способствовать увеличению продукции α -актинина-4, образующего мультимолекулярный комплекс с ядерным фактором NF- κ B [7].

Сравнительный анализ результатов исследования плаценты при ЗРП и преэклампсии позволил обнаружить как общие изменения протеомного профиля по сравнению с таковым при физиологической беременности, так и определенные отличия.

Заключение

Таким образом, материалы настоящей работы свидетельствуют о том, что развитие осложненной беременности происходит на фоне изменения продукции белков, участвующих в регуляции апоптоза, редокс-статуса, клеточной дифференцировки и пролиферации, обладающих функциями шаперонов, трансдукторов клеточной сигнализации. Данные изменения, очевидно, имеют патогенетическое значение в формировании осложненной беременности. Различие в протеомных спектрах плаценты может определять специфику развития акушерской патологии.

Список литературы/References

1. Artal-Sanz M., Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. M. Artal-Sanz, N. Tavernarakis. // Trends Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 20, № 8. – P. 394–401.
2. Babakov V.N., Petukhova O.A., Turoverova L.V., Kropacheva I.V., Tentler D.G., Bolshakova A.V., Podolskaya E.P., Magnusson K.E., Pinaev G.P. RelA/NF-kappaB transcription factor associates with alpha-actinin-4. // Exp. Cell Res. – 2008, Vol. 314, № 5, P. 1030–1038.
3. Barbosa E.B., Vidotto A., Polachini G.M., Henrique T. Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases. // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, № 3. – P. 366–375.
4. Bernard K.R., Jonscher K.R., Resing K.A., Ahn N.G. Methods in functional proteomics: two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients, in-gel digestion and identification of proteins by mass spectrometry. // Methods Mol. Biol. – 2004. – Vol. 250. – P. 263–282.
5. Cappello F., E. Conway de Macario, Marasà L. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. // Cancer Biol. Ther. – 2008. – Vol. 7, № 6, P. 801–809.
6. Gharezi-Fard B., J. Zolghadri, E. Kamali-Sarvestani. Proteome differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 121–125.
7. Jeon Y.J., Kim D.H., Jung H., Chung S.J., Chi S.W., Cho S., Lee S.C., Park S.G., Bae K.N. Annexin A4 interacts with the NF-kappaB p50 subunit and modulates NF-kappaB transcriptional activity in a Ca²⁺-dependent manner. // Cell Mol Life Sci. – 2010. – Vol. 67, № 13. – P. 2271–2281.
8. Lin J.J., Eppinga R.D., Warren K.S., McCrae K.R. Human tropomyosin isoforms in the regulation of cytoskeleton functions. // Advol. Exp. Med. Biol. – 2008. – Vol. 644, P. 201–222.
9. Rescher U., Gerke VOL. Annexins-unique membrane binding proteins with diverse functions. // J. Cell Sci. – 2004. – Vol. 117, pt. 13. – P. 2631–2639.
10. Piljic A., Schultz C. Annexin A4 self-association modulates general membrane protein mobility in living cells. // Mol. Biol. Cell. – 2006. – Vol. 17, № 7. – P. 3318–3328.
11. Shnyder S.D., Hubbard M.J. ERp29 is a ubiquitous resident of the endoplasmic reticulum with a distinct role in secretory protein production. // J. Histochem Cytochem. – 2002. – Vol. 50, № 4. – P. 557–566.
12. Upadhyay R.D., Balasinar N.H., Kumar A.V., Sachdeva G. Proteomics in reproductive biology: beacon for unravelling the molecular complexities. // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1834, № 1. – P. 8–15.
13. Yang Y., Li Z. Roles of heat shock protein gp96 in the ER quality control: redundant or unique function? // Mol. Cells. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 173–182.
14. Zuo S., Xue Y, Tang S. 14-3-3 epsilon dynamically interacts with key components of mitogen-activated protein kinase signal module for selective modulation of the TNF-alpha-induced time course-dependent NF-kappaB activity. // J. Proteome Res. – 2010. – Vol. 9, № 7. – P. 3465–3478.

Рецензенты:

Друкер Н.А., д.б.н., главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, ФГБУ «РНИИAP» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Микашинович З.И., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1 с курсом органической и неорганической химии, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616.9-092.9

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОКСАКИ А ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Руженцова Т.А., ¹Плоскирева А.А., ²Щербаков И.Т., ³Исаева Е.И.,
¹Бондарева А.В., ¹Горелов А.В.

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, e-mail: crie@pcr.ru;

²Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
Москва, e-mail: info@gabrich.com;

³НИИ вирусологии имени Д.И. Ивановского Минздрава России, Москва, e-mail: info@viruscollection.ru

С целью определения частоты и характера поражения миокарда на лабораторной модели острой кишечной вирусной инфекции в исследование было включено 65 самцов линейных мышей BALB/c. В опытную группу вошло 60 животных, которые были заражены перорально вирусом Коксаки А в дозе LD70. Контрольную группу составили 5 условно здоровых особей. Оценка состояния миокарда и кардиомиоцитов проводили на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки от момента заражения. Выраженность изменений оценивали в баллах. Во всех образцах миокарда животных, зараженных вирусом Коксаки А, были обнаружены воспалительные признаки одновременно с дистрофическими. Все указанные проявления были на соответствующих сроках, в целом, однотипны у всех особей с максимумом на 14-е сутки. На 21-е сутки в миокарде опытных животных наблюдали картину самостоятельного восстановления после перенесенного миокардита. Показано, что при пероральном заражении Коксаки А – вирусной инфекцией в дозе LD 70 у опытных линейных мышей BALB/c в сердце во всех доступных для исследования образцах гистологически выявляется картина острого вирусного миокардита умеренной и выраженной степени.

Ключевые слова: миокардит, дистрофия миокарда, Коксаки А, энтеровирусная инфекция

MYOCARDIAL LESIONS IN COXSACKIE A VIRUS INFECTION

¹Ruzhentsova T.A., ¹Ploskireva A.A., ²Shherbakov I.T., ³Isaeva E.I.,
¹Bondareva A.V., ¹Gorelov A.V.

¹Central research Institute of epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, e-mail: crie@pcr.ru;

²Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevskiy, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, e-mail: info@gabrich.com;

³Institute of Virology named after D.I. Ivanovskiy Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: info@viruscollection.ru

We have done the analysis of frequency and nature of myocardial damage on a laboratory model of acute enteric viral infections. The study included 65 males linear mice BALB/s. The experimental group consisted of 60 animals that have been infected with oral Coxsackievirus A dose LD70. The control group consisted of 5 healthy individuals. Myocardial damage was performed on the 3rd, 7th, 14th and 21st day from the moment of start infection. The severity of changes was scored. We have registered inflammatory with dystrophic signs simultaneously in all samples of the myocardium of animals that are infected with Coxsackievirus A. Manifestations were approximately identical in all individuals with a maximum of 14th day. We have observed a picture of self-recovery on the 21st day. It is shown that Coxsackie A in a dose LD 70 induce acute viral myocarditis moderate and severe degree in linear experienced mice BALB/s.

Keywords: myocarditis, myocardial dystrophy, Coxsackie A, enterovirus infection

Изменения миокарда, как показано во многих исследованиях, могут сопровождать различные инфекционные заболевания. Признаки миокардита, по данным патологоанатомов, обнаруживают у 10% больных, умерших от инфекций [8]. Среди всех аутопсий воспалительные признаки в миокарде регистрируют в 4–9% случаев [1]. Клиницистами миокардит в настоящее время диагностируется очень редко: примерно 1 на 100000 населения в год [2]. Наиболее частой причиной становятся вирусы [3].

Патологические процессы в кардиомиоцитах универсальны, вне зависимости от вида возбудителя. При крайней степени выраженности повреждения может наступить разрушение клетки с последующим

замещением соединительной тканью, что возможно при любой патологии миокарда: ишемической болезни сердца, воспалительной кардиомиопатии или миокардите, что приводит к нарушению в той или иной степени функции миокарда [4].

Убедительно подтвердить характер изменений в миокарде можно только при гистологическом исследовании биоптата. Однако, по многочисленным данным, вероятность обнаружения лейкоцитарной инфильтрации, являющейся основным критерием воспалительного процесса, возрастает с увеличением числа исследованных образцов. С другой стороны, есть данные о случаях прогрессирования классической картины миокардита после проведения эн-

диомикардиальной биопсии с полученным отрицательным результатом [9, 10]. В связи с этим очевидно, что необходима оценка изменений на лабораторных моделях [6].

Коксаки инфекцию можно рассматривать как основную модель острой кишечной вирусной инфекции. Считается, что наиболее выраженной кардиотропностью обладают вирусы Коксаки В1-4, являющиеся причиной миокардита и энцефаломиокардита новорожденных [5]. У пациентов любого возраста при аутопсии обнаруживают картину очагового интерстициального миокардита и вальвулита. Данные о частоте развития их противоречивы. Коксаки А – вирусная инфекция, по литературным данным, чаще протекает легко, миокардиты развиваются редко, имеют доброкачественное течение [7].

Цель исследования: определить распространенность и характер поражения миокарда на лабораторной модели острой кишечной вирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 65 самцов линейных мышей BALB/c в возрасте 2 недель, массой тела 6–7 граммов. Лабораторные животные до начала исследования содержались в течение 7 дней для адаптации. В течение этого срока у животных каждый день контролировали клиническое состояние путем визуального осмотра. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были. В опытную группу вошло 60 животных, которые были заражены вирусом Коксаки А № 2046 из Государственной коллекции вирусов РГБУ НИИ вирусологии имени Д.И. Ивановского Минздрава России перорально в дозе LD70. Контрольную группу составили 5 условно здоровых особей. Распределение по группам проводили методом случайной выборки.

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). Для кормления использовали корма для лабораторных животных по ГОСТу 3 502.58-92 производства ООО «МСТ». Основные правила по уходу за животными выполнены в соответствии с «Санитарными правилами по содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.

Морфологическому исследованию был подвергнут миокард 53 мышей: на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й сутки от момента заражения с помощью оптической микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином с увеличением 240х. Использовался окуляр 10х и объектив 40х. Погибшие особи (7 животных) были исключены из исследования по техническим причинам.

Оценку состояния миокарда и кардиомиоцитов, согласно впервые разработанной в ходе данного эксперимента схеме, проводили по 7 гистологическим параметрам, отражающим состояние миокарда и кар-

диомиоцитов, позволяющим сделать соответствующее гистологическое заключение. Учитывались:

- 1) состояние мембраны кардиомиоцита;
- 2) состояние цитоплазмы кардиомиоцита;
- 3) форма кардиомиоцитов;
- 4) форма ядер кардиомиоцитов;
- 5) исчерченность миофибрилл в цитоплазме кардиомиоцита;
- 6) состояние соединительно-тканной стромы миокарда;
- 7) состояние кровеносных сосудов миокарда.

Оценка выраженности изменений была проведена в баллах, что показано в таблице.

Результаты исследования и их обсуждение

У контрольных мышей BALB/c в миокарде была выявлена картина, соответствующая адаптационной норме, что представлено на рис. 1.

Клеточная мембрана четкая (1). Цитоплазма кардиомиоцитов в состоянии слабо выраженной зернистой дистрофии (1). Кардиомиоциты имели вытянутую форму (1). Нормохромные ядра кардиомиоцитов овальной формы (1) были смещены субламеллярно. В цитоплазме кардиомиоцитов прослеживается четкая поперечно-полосатая исчерченность его цитоплазмы (1). Соединительно-тканная строма между кардиомиоцитами слегка отекая (1). В ней выявляются единичные фиброциты (1) и фибробласты (1). Просвет кровеносных сосудов не расширен (1). Во всех образцах миокарда животных опытной группы были обнаружены признаки одновременно дистрофических и воспалительных изменений. У наблюдавшихся особей, которым за 3 суток до выведения из опыта было осуществлено пероральное заражение вирусами Коксаки А, в миокарде выявлена картина умеренно выраженного миокардита, что представлено на рис. 2. При этом клеточная мембрана кардиомиоцитов имела нечеткие контуры (2). Цитоплазма кардиомиоцитов была в состоянии зернистой и зернисто-вакуольной дистрофии (1, 2). Форма кардиомиоцитов была вытянутой и округлой (1, 2). Нормохромные ядра кардиомиоцитов были смещены в них почти центрально и чаще имели округлую форму (2).

В цитоплазме кардиомиоцитов нечетко прослеживалась её поперечно-полосатая исчерченность (1, 2). Соединительно-тканная строма между кардиомиоцитами была отекающей (2) с умеренным количеством фибробластов (2), фиброцитов (2) и с единичными лимфоцитами (2). Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, выявляемые в соединительно-тканной пластине, были полнокровными (2).

Степени выраженности морфологических изменений, оцененные в баллах,
в миокарде лабораторных животных

Параметры оценки	Адаптационная норма	Умеренно выраженные изменения	Выраженные изменения
	1	2	3
Состояние мембраны кардиомиоцита	Четкие контуры	Нечеткие контуры	Оболочка кардиомиоцитов не визуализируется
Состояние цитоплазмы кардиомиоцита	Слабо выраженная зернистая дистрофия	Зернистая и зернисто-вакуолярная дистрофия	Вакуолярная дистрофия
Форма кардиомиоцитов	Вытянутая	Вытянутая и округлая	Округлая
Ядра кардиомиоцитов	Нормохромные, овальной формы, расположены субламеллярно	Нормохромные, округлой формы, расположены центрально	Гипохромные или гиперхромные округлой формы, расположены центрально
Исчерченность миофибрилл в цитоплазме кардиомиоцита	Четкая поперечно-полосатая исчерченность	Нечеткая поперечно-полосатая исчерченность	Поперечно-полосатая исчерченность отсутствует
Состояние соединительно-тканной стромы миокарда	Небольшая отечность, единичные фиброциты и фибробласты	Умеренная отечность, многочисленные фибробласты и фиброциты, единичные лимфоциты	Значительная отечность, многочисленные фибробласты и фиброциты, лимфоциты.
Состояние кровеносных сосудов миокарда	Просвет не расширен	Полнокровие сосудов	Ишемия сосудов

Пр и м е ч а н и е . За 1 было принято состояние миокарда особей контрольной группы. Умеренно выраженные изменения оценивались в 2 балла. Интенсивным нарушениям присваивалось 3 балла.

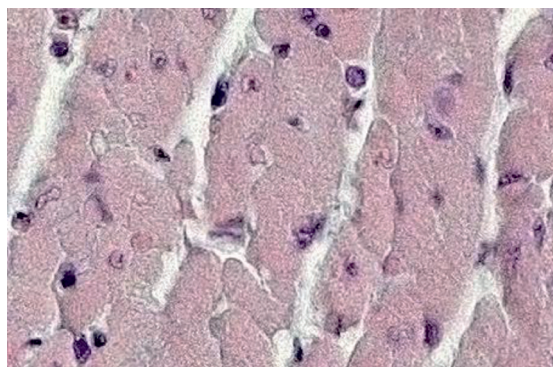


Рис. 1. Миокард мышцы контрольной группы, окраска гематоксилин-эозином, 240х

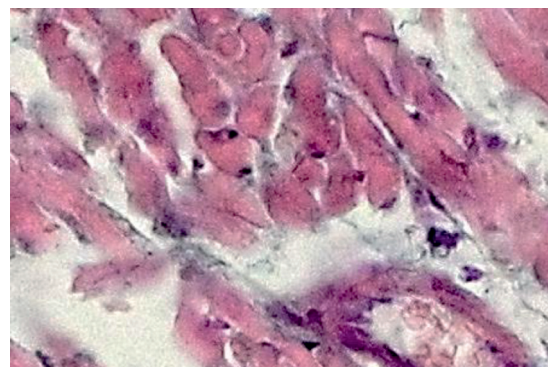


Рис. 2. Миокард мышцы на 3-и сутки после заражения вирусом Коксаки А, окраска гематоксилин-эозином, 240х

На 7-е сутки Коксаки-вирусной инфекции у животных опытной группы в сердечной мышце определялись несколько более выраженные изменения, которые также соответствовали картине умеренно выраженного миокардита, что представлено на рис. 3. При этом клеточная оболочка кардиомиоцитов не имела четких контуров (2). Цитоплазма кардиомиоцитов находилась в состоянии зернисто-вакуолярной дистрофии (1, 2). Форма кардиомиоцитов вытянутая или округлая (1, 2). Большинство кардиомиоцитов на этом сроке заболевания уже имели гипохромные овальные ядра, которые были смещены в центр

цитоплазмы (1, 2, 3). Цитоплазма кардиомиоцитов не имела четкой поперечно-полосатой исчерченности (1, 2). Соединительнотканная пластинка между кардиомиоцитами была отечной (2, 3), с многочисленными фибробластами, фиброцитами и единичными лимфоцитами (2). Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла оставались полнокровными (2). На 14-е сутки Коксаки-вирусной инфекции в миокарде у животных опытной группы были выявлены максимальные изменения, что соответствовало картине выраженного миокардита. Как представлено на рис. 4, клеточная оболочка кардиомиоци-

тов не имела четких границ (2). Цитоплазма кардиомиоцитов находилась в состоянии вакуольной дистрофии (2). Форма кардиомиоцитов чаще была овальная (1, 2). Гипохромные ядра кардиомиоцитов располагались в центре цитоплазмы этих клеток (2, 3). Цитоплазма кардиомиоцитов была лишена поперечно-полосатой исчерченности (3).

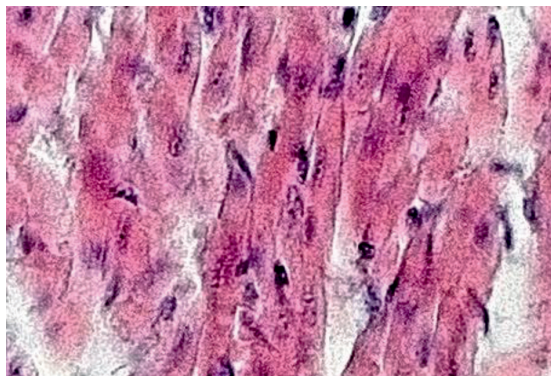


Рис. 3. Миокард мыши на 7-е сутки после заражения вирусом Коксаки А, окраска гематоксилин-эозином, 240х

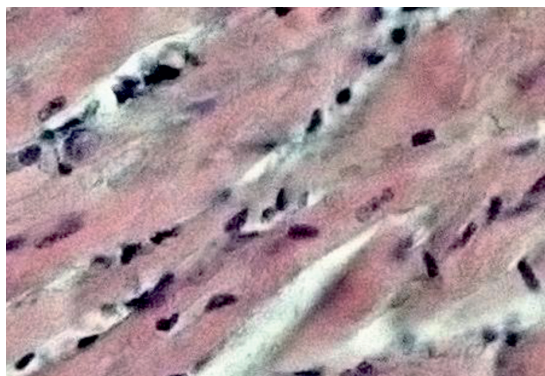


Рис. 4. Миокард мыши на 14-е сутки после заражения вирусом Коксаки А, окраска гематоксилин-эозином, 240х

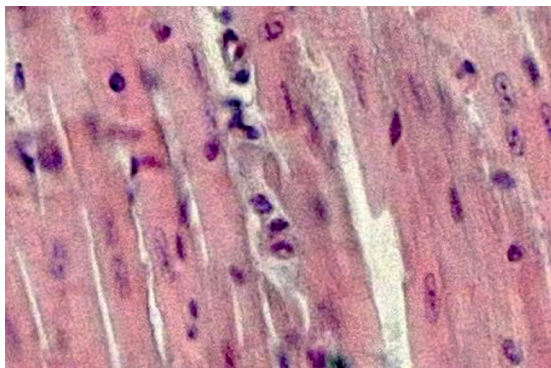


Рис. 5. Миокард мыши на 21-е сутки после заражения вирусом Коксаки А, окраска гематоксилин-эозином, 240х

Соединительно-тканная пластинка между кардиомиоцитами была отеочной и инфильтрированной фиброцитами, фибробластами и лимфоцитами (2, 3). Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла были ишемичные или слегка полнокровные (3, 2).

На 21-е сутки Коксаки-вирусной инфекции у животных опытной группы гистологически в миокарде была выявлена картина минимально выраженного миокардита, что представлено на рис. 5. Мембрана кардиомиоцитов контурирована (1). Цитоплазма кардиомиоцитов находилась в состоянии зернистой дистрофии (1). Клетки имели овальную или вытянутую форму (1, 2). Нормохромные ядра располагались в центре цитоплазмы кардиомиоцитов (1, 2). Поперечно-полосатая исчерченность четко визуализировалась (1). Собственная пластинка между кардиомиоцитами была умеренно отеочна (1) и минимально инфильтрирована фиброцитами (2), фибробластами (2) и единичными лимфоцитами (2). Сосуды микроциркуляторного русла были полнокровными (2).

Обсуждение. Во всех образцах миокарда животных, зараженных вирусом Коксаки А перорально, в дозе LD70, на сроках от 3 до 21 суток присутствовали признаки воспалительного процесса: лимфоцитарная инфильтрация и отеочность стромы.

Одновременно были зарегистрированы и типичные дистрофические изменения: зернистая или вакуольная дистрофия цитоплазмы, изменения формы клеток и расположения ядер. Визуализировались изменения сосудов микроциркуляторного русла с их полнокровием и ишемией при максимуме воспалительных и дистрофических изменений на 14-е сутки от момента заражения. Все указанные проявления были на соответствующих сроках, в целом, однотипны у всех особей. В результате действия воспалительных, дистрофических и гипоксических механизмов повреждения миокарда в образцах видны структурные нарушения с признаками распада внутриклеточных структур: нечеткость поперечно-полосатой исчерченности при развитии миокардита на 3-и и 7-е сутки с её отсутствием на 14-е сутки. Отмечены и проявления разрушения самих кардиомиоцитов: клеточная мембрана без четких контуров на 3-и, 7-е и 14-е сутки.

На 21-е сутки в миокарде опытных животных была отмечена картина самостоятельного восстановления после перенесенного миокардита.

Выводы

При пероральном заражении Коксаки А – вирусной инфекцией в дозе LD 70

у опытных мышей в сердце выявляется картина острого вирусного миокардита умеренной и выраженной степени. Максимальная выраженность гистологических проявлений миокардита регистрируется на 14 сутки от момента инфицирования. Воспалительные изменения в миокарде при Коксаки А – вирусной инфекции определяются одновременно с дистрофическими. У выживших особей после перенесенного миокардита отмечается постепенное восстановление структуры миокарда.

Список литературы

1. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. – 324 с.
2. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Детские болезни. В 2 томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 764 с.
3. Максимов В.А. Миокардиты. – Ленинград: Медицина, 1979. – 173 с.
4. Строение рабочего кардиомиоцита // Гистология (введение в патол.): учеб. для ВУЗов; [Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1997. – С. 300–305.
5. Рей К.Д. Энтеровирусы и реовирусы // Внутренние болезни в 10 кн.: кн. 4, перевод с англ.; [Под ред. Е. Браунвальда, К.Д. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа]. – М.: Медицина. – 1994. – С. 110–117.
6. Руженцова Т.А. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2014. – № 2. – С. 80–87.
7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей // В.Ф. Учайкин. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 808 с.
8. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2073–2082.
9. Baughman K.L. Special Report: Diagnosis of Myocarditis; Death of Dallas Criteria // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 593–595.
10. Peters N.S., Poole-Wilson P.A. Myocarditis – continuing clinical and pathologic confusion // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 121. – P. 942–947.

References

1. Gilyarevskiy S.R. Myocarditis: current approaches to diagnosis and treatment. M.: Media, 2008. 324 p.
2. Zaprudnov A.M., Grigorev K.I., Kharitonova L.A. Childhood diseases: in 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. Vol. 2. 764 p.
3. Maximov V.A. Myocarditis. Leningrad: Medicine, 1979. 173 p.
4. The structure of the working cardiomyocytes / Histology (pathology): textbook for Universities; [edited by E.G. Ulumbekova, J.A. Chelysheva]. Moscow: GEOTAR-Media, 1997. pp. 300–305.
5. Ray K.D. Enteroviruses and reoviruses / Internal medicine in 10 books: b. 4, the translation from English; [Edited by E. Braunwald, K.D. Isselbacher, R. G. Petersdorf]. M.: Medicine. 1994. pp. 110–117.
6. Ruzhentsova T.A. Perspectives for the study of lesions of the heart in infectious diseases / Epidemiology and infectious disease: current issues, 2014, no. 2, pp. 80–87.
7. Uchaikin V.F. Handbook on infectious diseases in children. Moscow: GEOTAR-Med, 2004. 808 p.
8. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis / Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. pp. 2073–2082.
9. Baughman K.L. Special Report: Diagnosis of Myocarditis; Death of Dallas Criteria / Circulation. 2006. Vol. 113. pp. 593–595.
10. Peters N.S., Poole-Wilson P.A. Myocarditis – continuing clinical and pathologic confusion / Am. Heart J. 1991. Vol. 121. pp. 942–947.

Рецензенты:

Макашова В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва;

Понежева Ж.Б., д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва.

УДК 616.12-008-036.8(470.44)(045)

ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Сазанова Г.Ю., Власова М.В., Долгова Е.М., Раздевилова О.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: sazanovagu@yandex.ru

В результате проведенного исследования были выявлены структурные диспропорции при оказании стационарной медицинской помощи пациентам с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией и стабильной стенокардией. В ходе проведения исследования использовались методы: контент-анализа, системного анализа, аналитический, статистический, социологического опроса. Отмечено невыполнение параметров стандарта стационарной медицинской помощи больным со стабильной стенокардией и эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией в медицинских организациях разного уровня подчинения. Отмечается рост выявления дефектов при оказании медицинской помощи вышеуказанным группам больных экспертами СМО. В целях улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с болезнями органов кровообращения, уменьшения экономического ущерба, получаемого медицинскими организациями региона в результате неэффективного использования имеющихся ресурсов, предложены пути преодоления выявленных проблем.

Ключевые слова: заболевания органов кровообращения, качество медицинской помощи, стандарты медицинской помощи

PROBLEMS IN THE PROVISION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM AT THE REGIONAL LEVEL AND POSSIBLE WAYS OF IMPROVING THE QUALITY OF MEDICAL ASSISTANCE

Sazanova G.Y., Vlasova M.V., Dolgova E.M., Razdevilova O.P.

GBOU VPO «Saratov state medical University n.a. V.I. Razumovsky Ministry of health of Russia»,
Saratov, e-mail: sazanovagu@yandex.ru

As a result, the study identified structural imbalances in the provision of hospital care for patients with essential (primary) hypertension and stable angina. During the research methods were used: content analysis, systems analysis, analytical, statistical, sociological survey. Noted the failure of the parameters of the standard inpatient care to patients with stable angina pectoris and essential (primary) hypertension in medical institutions of different levels of subordination. Experts of medical insurance organizations indicate the growth of defects in the provision of medical assistance in the mentioned groups of patients. For improvement of quality of delivery of health care to patients with diseases of bodies of blood circulation, reduction of the economic damage received by the medical organizations of the region as a result of inefficient use of the available resources ways of overcoming of the revealed problems are offered.

Keywords: diseases of the circulatory system, the quality of medical care, standards of medical care

В соответствии с Конституцией Российской Федерации политика государства направлена на создание условий, обеспечивающих достойную жизнь и свободное развитие человека, охрану труда и здоровья людей. Законодательно закреплено одно из важнейших социальных прав человека и гражданина – право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Здоровье является высшим неотчуждаемым благом человека, без которого утрачивают значение многие другие ценности. В то же время оно не является только личным благом гражданина, а имеет еще и социальный характер. Государство обязано принимать все необходимые меры, содействующие сохранению и улучшению здоровья его членов, в том числе оказывая всем находящимся на территории России качественную медицинскую помощь.

В соответствии со ст.10 ФЗ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации» качество медицинской помощи обеспечивается в том числе применением порядков и стандартов медицинской помощи [5].

Цель исследования

Выявить проблемы при оказании стационарной медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов кровообращения в медицинских организациях Саратовской области.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования послужили отчеты МЗ Саратовской области (ф. 12, 14), ТФОМС Саратовской области (ф. № ПГ) за 2010–2013 гг. В ходе проведения исследования использовались методы: контент-анализа, системного анализа, аналитический, статистический, социологического опроса.

Для изучения мнений экспертов ТФОМС и страховых медицинских организаций (СМО) о возможных причинах несоблюдения технологических

стандартов, а также о путях и способах повышения эффективности и качества оказываемой медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения была разработана анкета, включающая в себя общую и специальную часть и состоящая из 15 вопросов. В общей (паспортной) части характеризуется состав респондентов по полу, возрасту, стажу работы, служебному положению, уровню профессиональной подготовки. В специальной части анкеты сгруппированы вопросы, позволяющие выяснить и проанализировать мнения экспертов о причинах невыполнения стандартов медицинской помощи вышеуказанной категории пациентов, путях их оптимизации. В исследовании в качестве респондентов приняли участие 22 эксперта страховых медицинских организаций (100% генеральной совокупности).

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программных средств MS EXCEL и включала в себя построение и анализ частотных распределений показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования нами были выявлены структурные диспропорции при оказании стационарной медицинской помощи пациентам с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией и стабильной стенокардией.

Выполнение параметров стандарта стационарной медицинской помощи больным со стабильной стенокардией отмечается в медицинских организациях федерального и областного подчинения в 94% случаев, в городских больницах – в 68%, в РБ – в 56% случаев; при оказании стационарной медицинской помощи больным с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией в РБ и городских больницах выполняется 81% параметров стандарта, в областных медицинских организациях – 91%. Из 94 параметров стандарта стационарной медицинской помощи пациентам с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией с рекомендованной кратностью в городских больницах применялись 40 (43%), в РБ – 35 (37%), в областных и федеральных медицинских организациях – 26 (28%). Из 152 параметров стандарта стационарной медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией с рекомендованной частотой применения выполняются в ЦРБ 37 (24,3%), в городских больницах – 46 (30,3%), в областных и федеральных медицинских организациях – 38 (25,0%). В РБ выполняются в основном рутинные диагностические исследования, в городских, областных и федеральных медицинских организациях – более сложные.

Анализ результатов экспертной оценки СМО медицинских карт стационарных больных стабильной стенокардией и эссенциальной (первичной) артериальной

гипертензией, находившихся на лечении в РБ в 2010–2013 годах показал, что за указанный период отмечается рост выявления дефектов при оказании медицинской помощи вышеуказанным группам больных. Так, число выявленных дефектов при оказании стационарной медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией выросло с 57% в 2010 году до 65% в 2013 году, а при оказании стационарной медицинской помощи пациентам с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией – с 49% в 2010 году до 62% в 2012 году и до 49% в 2013 году. В то же время в городских больницах отмечается снижение выявления случаев с дефектами качества оказания медицинской помощи больным с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией с 41% в 2010 году до 25% в 2013 году, со стабильной стенокардией – с 33% до 28% соответственно. Также выявлено снижение дефектных случаев оказания медицинской помощи в медицинских организациях областного и федерального подчинения как больным с эссенциальной (первичной) артериальной гипертензией с 17% в 2010 году до 8% в 2013 году, так и пациентам со стабильной стенокардией (2010 год – 13%, 2013 год – 12%).

Согласно результатам социологического опроса среди причин неполного выполнения стандартов во всех медицинских организациях 32% экспертов СМО и ТФОМС выделили отсутствие в ЛПУ специалистов. Второе место в ответах заняли проблемы отсутствия в ЛПУ необходимой аппаратуры: такого мнения придерживаются 30% экспертов. На третьем ранговом месте, по мнению 18% экспертов, находится отсутствие реактивов при выполнении диагностических мероприятий. На четвертом месте – проблема обеспечения учреждений необходимыми лекарственными средствами: утвердительно ответили на этот вопрос 14% экспертов. Мнение об отсутствии обязательности выполнения стандартов в полном объеме высказали 6% экспертов.

В 2013 году в стационары Саратовской области по данным страховых медицинских организаций необоснованно было госпитализировано 2,4% пациентов.

На практике сложилось далеко не однозначное понимание терминов «качество товара, услуги» и «качество медицинской помощи». Принято считать, что качество – это свойство товара или услуги (в том числе и медицинской помощи как социально-экономической категории) удовлетворять спрос потребителей (в здравоохранении – пациентов). С философской точки зрения качество представляет собой категорию, выража-

ующую неотделимую от бытия объекта его существенную определенность, благодаря которой он является именно этим, а не другим объектом. Качество отражает устойчивое взаимоотношение составных элементов объекта, наличие существенных признаков, свойств, особенностей, которые определяют его специфику и дают возможность отличать один объект от других. Вместе с тем, качество выражает и то общее, что характеризует весь класс однородных объектов. Качество объекта обнаруживается в совокупности его свойств. Категория «качество объекта» не сводится к отдельным его свойствам. Она выражает целостную характеристику функционального единства существенных свойств объекта, его внутренней и внешней определенности, относительной устойчивости, его отличия от других объектов или сходства с ними.

ВОЗ предлагает следующее определение КМП: «С ее помощью каждый пациент должен получить такой комплекс диагностической и терапевтической помощи, который привел бы к оптимальным для здоровья этого пациента результатам, в соответствии с уровнем медицинской науки и такими биологическими факторами, как его возраст, заболевание, сопутствующий вторичный диагноз, реакция на выбранное лечение и другие родственные факторы. При этом для достижения такого результата должны быть привлечены минимальные средства; риск дополнительного травмирования или нетрудоспособности в результате лечения должен быть минимальным; пациент должен получать максимальное удовлетворение от процесса оказываемой помощи; максимальными должны быть и взаимодействие пациента с системой медицинской помощи, а также получаемые результаты» [3].

Общие нормативные требования к качеству содержатся в ст. 309 ГК РФ, которая предусматривает обязанность сторон по надлежащему исполнению обязательства в соответствии с его условиями и требованиями закона, иных правовых актов, а при отсутствии таких условий и требований — в соответствии с обычаями делового оборота или иными обычно предъявляемыми требованиями. [1]

Нормативное определение понятия качества услуги можно найти в ГОСТ 30335-95/ГОСТ Р 50646-94, где под качеством услуги понимается «совокупность характеристик услуги, определяющих ее способность удовлетворять установленные или предполагаемые потребности потребителя» [2].

Таким образом, критериями оценки качества медицинской услуги должны выступать различные характеристики услуги,

которые должны соответствовать определенным требованиям.

Заключение

Контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи медицинскими организациями в объеме и на условиях, которые установлены территориальной программой обязательного медицинского страхования и договором на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, проводится в соответствии с Порядком организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, установленным Федеральным фондом.

Утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 918н Порядок оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями предусматривает оказание медицинской помощи пациентам с вышеуказанной патологией по видам (первичная медико-санитарная помощь, скорая, в том числе скорая специализированная, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь), условиям ее оказания (амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно, вне медицинской организации) и не предусматривает уровни оказания медицинской помощи (уровень районных больниц, городских больниц и областных и федеральных медицинских организаций) [4]. Утвержденные приказами Министерства здравоохранения и социального развития РФ стандарты медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов кровообращения, в том числе от 20 апреля 2007 г. № 288, от 13 июня 2007 г. № 419 и МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 708н стандарты стационарной медицинской помощи больным со стабильной стенокардией, первичной медико-санитарной помощи и стационарной медицинской помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) являются едиными для всех медицинских организаций независимо от уровня их подчиненности.

В целях улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с болезнями органов кровообращения, уменьшения экономического ущерба, получаемого медицинскими организациями региона в результате неэффективного использования имеющихся ресурсов необходимо:

1. Совершенствование нормативно-правовой базы здравоохранения: разработка поэтапных медико-экономических стандартов, обеспечивающих дифференциацию объемов медицинской помощи в зависи-

мости от этапа ее оказания (РБ, городские больницы, медицинские организации областного и федерального подчинения).

2. Обеспечение экономических и организационных механизмов взаимодействия медицинских организаций, СМО, ТФОМС в целях повышения качества медицинской помощи и осуществления контроля над выполнением стандартов оказания медицинской помощи.

3. Перераспределение ресурсов здравоохранения региона (кадры, финансирование, коечный фонд): внедрение ресурсосберегающих технологий.

4. Совершенствование схемы маршрутизации пациентов при оказании кардиологической помощи.

Список литературы

1. Гражданский Кодекс Российской Федерации. URL: <http://base.garant.ru/10164072/> (дата обращения 29.03.2015).
2. ГОСТ Р 50646-2012 «Услуги населению. Термины и определения» URL: http://standartgost.ru/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_%D0%A0_50646-2012 (дата обращения 29.03.2015).
3. Обеспечение качества медицинской помощи с использованием подходов доказательной медицины / И.А. Захаров, В.В. Власов, О.В. Фадеев, и др. – Саратов, 2002. – 325 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями» URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6584-prikaz-minzdrava-rossii-918n-ot-15-noyabrya-2012-g> (дата обращения 29.03.2015).
5. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html> (дата обращения 30.03.2015).

References

1. Grazhdanskiy Kodeks Rossijskoj Federacii. URL: <http://base.garant.ru/10164072/> (data obrashheniya 29.03.2015).
2. GOST R 50646-2012 «Uslugi naseleniju. Terminy i opredeleniya» URL: http://standartgost.ru/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_%D0%A0_50646-2012 (data obrashheniya 29.03.2015).
3. Obespechenie kachestva medicinskoj pomoshhi s ispolzovaniem podhodov dokazatelnoj mediciny / I.A. Zaharov, V.V. Vlasov, O.V. Fadeev, i dr. Saratov, 2002. 325 p.
4. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 15 nojabrja 2012 g. no. 918n «Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi bolnym serdechno-sosudistymi zabolevanijami» URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6584-prikaz-minzdrava-rossii-918n-ot-15-noyabrya-2012-g> (data obrashheniya 29.03.2015).
5. Federalnyj zakon ot 21 nojabrja 2011 goda no. 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorovja grazhdan v Rossijskoj Federacii» URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html> (data obrashheniya 30.03.2015).

Рецензенты:

Кром И.Л., д.м.н., профессор Института социального образования (филиал), ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет» в г. Саратове, руководитель Центра медико-социологических исследований, г. Саратов;

Андриянова Е.А., д.соц.н., заведующая кафедрой философии, гуманитарных наук и психологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов.

УДК 611.718.4-008.6-089.163:616.748-007.24

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ КОКСАРТРОЗОМ С ДЕФОРМАЦИЕЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Тряпичников А.С., Щурова Е.Н., Чегуров О.К., Долганова Т.И.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: office@ilizarovl.ru

Проведено исследование функционального состояния различных групп мышц нижней конечности у 20 больных коксартрозом с деформацией бедренной кости на предоперационном этапе. С помощью метода динамометрии были определены абсолютные и рассчитаны относительные максимальные моменты силы мышц нижних конечностей. Показано, что на больной конечности как абсолютный, так и относительный моменты силы мышц значительно снижены. В наибольшей степени уменьшена функция разгибателей и сгибателей голени, подошвенных сгибателей стопы. Дисфункция отводящих и приводящих мышц была выражена в меньшей степени. Полученные данные свидетельствуют о том, что ранее выполненные корригирующие остеотомии бедренной кости, являющиеся причиной деформации бедра, могут улучшить условия функционирования мышц абдукторов и аддукторов, замедлив процесс их дегенерации.

Ключевые слова: коксартроз, деформация бедренной кости, динамометрия, сила мышц

THE ASSESSMENT OF MUSCLE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS COMBINED WITH FEMORAL DEFORMITY PRIOR TOTAL HIP ARTHROPLASTY

Trjapichnikov A.S., Shhurova E.N., Chegurov O.K., Dolganova T.I.

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: office@ilizarovl.ru

The primary purpose of this study was to assess the functional state of different muscles of the lower limb in patients with hip osteoarthritis (OA) combined with femoral deformity due to previous osteotomy. We measured the muscle strength of 20 patients before total hip arthroplasty (THA). All patients were examined on the handheld dynamometers. The absolute peak force of the lower limb muscles was measured. The relative peak force was calculated taking person's weight into account. We found that the absolute and relative peak force in an OA limb was significantly decreased as compared with a healthy limb. Flexors and extensors of the knee, flexors of the foot were the most deficient. However, weakness of abductor and adductor muscles was less reduced than the weakness of other muscles. Therefore, our results showed that femoral deformity (due to previous osteotomy) has an effect on the abductor and adductor force.

Keywords: hip osteoarthritis (OA), femoral deformity, dynamometry, muscle strength

Большинство ортопедов, как отечественных, так и зарубежных, признают, что эндопротезирование больных коксартрозом при наличии деформации бедренной кости является сложной и актуальной проблемой [4, 6, 9]. В настоящее время, в литературе функциональный аспект лечения и реабилитации больных коксартрозом с деформацией бедренной кости освещен недостаточно [8, 9]. Практически во всех исследованиях авторы традиционно оценивают клинико-функциональные результаты по шкалам Harris, WOMAC и Merle D'Aubigne. [4, 6, 8]. Объективная инструментальная оценка функционального состояния мышц нижней конечности до лечения и на этапах реабилитации как правило не проводится [7]. Работ, в которых при помощи инструментальных методов исследовались особенности функционального состояния мышц нижних конечностей, адаптации опорно-двигательной системы у больных коксартрозом с деформацией бедренной кости в доступной нам

литературе мы не обнаружили. Моменты сил отдельных групп мышц необходимо знать и учитывать при планировании лечения, реабилитации и ЛФК у больных коксартрозом, которым предстоит реконструктивное эндопротезирование.

Цель работы – определить степень дисфункции различных групп мышц нижних конечностей у больных коксартрозом с деформацией бедренной кости на предоперационном этапе.

Материалы и методы исследования

Обследовано 20 больных коксартрозом с деформацией бедренной кости в возрасте от 24 до 75 лет ($48,4 \pm 2,6$ лет). Женщин – 13, мужчин – 7. У 17 больных было зарегистрировано относительное укорочение одной из конечностей на 2–5 см (в среднем $3,3 \pm 0,3$ см). Причиной деформации являлись ранее выполненные остеотомии бедра и неправильно сросшиеся переломы в 14 и в 6 случаях соответственно.

Исследование силы мышц нижних конечностей осуществлялось с помощью динамометрических стенов [2, 13]. Максимальный момент силы мышц –

разгибателей голени исследовали на динамометрическом стенде в положении обследуемого сидя, когда угол в коленном суставе составлял 90°. Сила мышц – сгибателей голени определялась в положении обследуемого стоя. В вертикальном положении, при упоре таза на планку, определяли количественные параметры групп мышц-сгибателей и разгибателей бедра, а также приводящих и отводящих бедро.

Динамометрический стенд для измерения силы мышц голени позволяет измерить изометрические максимумы моментов силы передней и задней мышечных групп голени, являющихся тыльными и подошвенными сгибателями стопы. Конечность фиксировалась в положении, когда угол в коленном и голеностопном суставах составлял 90°. Все измерения проводились при максимальном произвольном сокращении мышц в режиме, близком к изометрическому.

Рассчитанные динамометрические показатели моментов сил мышц нижней конечности выражались в Н*м. Анализ функционального состояния мышц заключался в оценке сначала абсолютного, а потом расчета относительного (с учетом массы тела) момента силы мышц нижних конечностей (Н*м/кг).

В качестве контрольной группы было обследовано 32 здоровых добровольца (64 конечности) в возрасте от 35 до 50 лет ($42,3 \pm 2,3$ года) из них 19 мужчин и 13 женщин.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета анализа данных Microsoft EXCEL-2007. Для оценки достоверности различия средних использованы t-критерий Стьюдента и дополнительно непараметрический критерий Манна-Уитни. Принятый уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе исследования были определены и рассчитаны сначала абсолютный (табл. 1), а затем относительный максимальный момент силы мышц (табл. 2) нижних конечностей.

Анализ полученных данных показал, что на больной конечности, как абсолютный, так и относительный максимальный момент силы достоверно снижены относительно показателей контрольной группы. Наибольший процент отличия был зарегистрирован при исследовании разгибателей и сгибателей голени (54–59%), подошвенных сгибателей стопы (62,7%). В меньшей степени снижение функции определено у сгибателей и разгибателей бедра (33–38%), у группы мышц приводящих и отводящих бедро (33–44%), тыльных сгибателей стопы (37,2–40,6%).

Функция различных групп мышц контралатеральной конечности также была снижена. Абсолютный максимальный момент силы разгибателей и сгибателей голени, сгибателей и разгибателей бедра, тыльных и подошвенных сгибателей стопы достоверно меньше значений контрольной группы (на 30,9–48%). Однако показатели мышц, приводящих и отводя-

щих бедро, достоверно не отличались от значений контрольной группы, хотя имели тенденцию к снижению. Следует заметить, что наибольший процент снижения наблюдался у разгибателей голени, разгибателей бедра (на 47%), подошвенных сгибателей стопы (48%). В меньшей степени сгибателей голени и бедра, тыльных сгибателей стопы (33%).

Относительный момент силы мышц контралатеральной конечности имел снижение во всех группах мышц. Максимальное снижение наблюдалось при исследовании разгибателей голени, разгибателей бедра (на 47,6–50,5%), подошвенных сгибателей стопы (48,6%). В меньшей степени снижены показатели сгибателей голени, сгибателей бедра, мышц приводящих и отводящих бедро (от 25 до 41%), тыльных сгибателей стопы (на 33,3%).

Таким образом, у больных коксартрозом с деформацией бедренной кости на больной конечности как абсолютный, так и относительный момент силы мышц значительно снижены. В наибольшей степени уменьшена функция разгибателей и сгибателей голени, подошвенных сгибателей стопы. На контралатеральной конечности степень снижения силы мышц менее выражена, и наибольшее снижение наблюдается у разгибателей голени, разгибателей бедра и подошвенных сгибателей стопы.

Анализ результатов литературы показал, что в настоящее время нет работ, посвященных исследованию функции мышц у больных коксартрозом при наличии деформации бедренной кости. В наших исследованиях наблюдалось снижение абсолютного и относительного моментов силы мышц больной и в меньшей степени контралатеральной конечности. Так, сила сгибателей и разгибателей стопы была ниже нормы на 52–59%, а подошвенных сгибателей стопы на 62,7%. Дефицит мышц абдукторов составлял 38–44%.

Для сравнения мы проанализировали данные литературы у больных коксартрозом без деформации бедренной кости на дооперационном этапе.

Известно, что дегенеративно-дистрофическое заболевание тазобедренного сустава нарушает устойчивость в положении стоя и при ходьбе. Дефицит силы мышц отводящих и разгибающих бедро может повлиять на постоуральную стабильность и стабильность в тазобедренном суставе во время ходьбы [2]. Дефицит других групп мышц, и в том числе мышц контралатеральной конечности, может объясняться их слабой загруженностью в повседневной деятельности из-за ограничения мобильности [10].

Таблица 1

Абсолютный максимальный момент силы мышц ($M \pm m$, $n = 20$) нижних конечностей больных коксартрозом с деформацией бедренной кости

Группы мышц	Контрольная группа ($n = 64$) (H^*m)	Больная конечность		Контралатеральная конечность	
		Величина (H^*m)	Отличие от нормы (%)	Величина (H^*m)	Отличие от нормы (%)
Разгибатели голени	$133,6 \pm 6,2$	$56,2 \pm 7,1^*$	– 58%	$68,1 \pm 5,4^*$	– 49%
Сгибатели голени	$101,1 \pm 5,2$	$48,4 \pm 5,9^*$	– 52%	$64,9 \pm 7,1^*$	– 35,8%
Сгибатели бедра	$146,5 \pm 6,8$	$98,3 \pm 20,1^*$	– 33%	$101,3 \pm 21,3^*$	– 30,9%
Разгибатели бедра	$150,6 \pm 6,5$	$100,0 \pm 16,3^*$	– 33,6%	$85,6 \pm 16,6^*$	– 43,2%
Приводящие бедро	$114,3 \pm 5,6$	$76,5 \pm 13,6^*$	– 33,1%	$86,7 \pm 16,7$	–
Отводящие бедро	$122,7 \pm 5,3$	$76,2 \pm 13,6^*$	– 38%	$92,0 \pm 21,1$	–
Отведение при максимальном приведении (% прироста)	$148,2 \pm 6,3$ (24,5%)	$92,0 \pm 15,1^*$ (19,5%)	– 38%	$114,2 \pm 23,1$ (18,5%)	–
Тыльные сгибатели стопы	$48,4 \pm 4,5$	$30,2 \pm 3,9^*$	– 37,2%	$34,1 \pm 3,9^*$	– 30%
Подопшвенные сгибатели стопы	$150,2 \pm 4,6$	$56,8 \pm 7,5^*$	– 62,2%	$78,1 \pm 7,4^{**}$	– 48%

Пр и м е ч а н и е . * – достоверное отличие от уровня нормы, $p < 0,05$, ** – достоверность отклонения от величин больной конечности $p < 0,05$.

Таблица 2

Относительный максимальный момент силы мышц ($M \pm m$, $n = 20$) нижних конечностей больных коксартрозом с деформацией бедренной кости

Группы мышц	Контрольная группа ($n = 64$) ($H^* \text{ м/кг}$)	Больная конечность		Контралатеральная конечность	
		Величина ($H^* \text{ м/кг}$)	Отличие от нормы (%)	Величина ($H^* \text{ м/кг}$)	Отличие от нормы (%)
Разгибатели голени	$1,9 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,09^*$	– 58,4%	$0,94 \pm 0,06^*$	– 50,5%
Сгибатели голени	$1,5 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,08^*$	– 54,7%	$0,88 \pm 0,09^*$	– 41,3%
Сгибатели бедра	$2,1 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,25^*$	– 38,1%	$1,3 \pm 0,26^*$	– 38,1%
Разгибатели бедра	$2,1 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,20^*$	– 38,1%	$1,1 \pm 0,2^*$	– 47,6%
Приводящие бедро	$1,6 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,2^*$	– 37,5%	$1,2 \pm 0,2^*$	– 25%
Отводящие бедро	$1,8 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,2^*$	– 44,4%	$1,2 \pm 0,2^*$	– 33%
Отведение при максимальном приведении (% прироста)	$2,1 \pm 0,06$ (24,5%)	$1,2 \pm 0,2^*$ (19,5%)	– 42,9%	$1,5 \pm 0,2^*$ (18,5%)	– 28,6%
Тыльные сгибатели стопы	$0,69 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,05^*$	– 40,6%	$0,46 \pm 0,05^*$	– 33,3%
Подопшвенные сгибатели стопы	$2,1 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,1^*$	– 62,4%	$1,08 \pm 0,01^{**}$	– 48,6%

Пр и м е ч а н и е . * – достоверное отличие от уровня нормы, $p < 0,05$, ** – достоверность отклонения от величин больной конечности $p < 0,05$.

В доступной нам литературе, мы нашли единичные работы, в которых использовался метод динамометрии для количественной оценки силовых характеристик мышц больных коксартрозом [10, 12]. Не все особенности состояния и не все группы мышц конечности в полной мере проанализированы [5].

По данным Rasch A. [12], сила сгибателей бедра (в ньютонах) на оперированной ноге была на 24% меньше, чем на контралатеральной, а сила разгибателей на 19%. Абдукторы были слабее на 15%, аддукторы на 9%. Сила разгибателей голени была снижена на 27% и сгибателей на 4%.

Нарушение биомеханики движения и гиподинамия у больных коксартрозом с деформацией бедренной кости приводит к перестройке и адаптации опорно-двигательной системы, и, в частности, мышц нижних конечностей. Каждая группа мышц, выполняет определенную функцию для обеспечения устойчивости и движения человека. Так, средняя ягодичная мышца осуществляет отведение и ротацию бедра, а вместе с большой и малой ягодичными мышцами фиксирует таз и туловище в вертикальном положении. При перенесении точки опоры к месту прикрепления мышцы на большом

вертеле средняя ягодичная мышца наклоняет таз в сторону [1].

По данным M. Inan et al. [11], остеотомия бедренной кости у больных диспластическим коксартрозом приводит к увеличению объема средней ягодичной мышцы, в среднем на 50%. Этот факт может способствовать пониманию меньшей степени дисфункции на предоперационном этапе мышц, отводящих бедро, по сравнению с падением силы сгибателей и разгибателей голени, подошвенных сгибателей стопы этой группы больных.

Деформация бедренной кости у категории больных, обследованных нами, является причиной анатомического и относительного укорочения конечности. Возможно, укорочение конечности и невозможность нормальной опоры на стопу привело к гипотрофии и слабости сгибатели и разгибатели голени, подошвенных сгибателей стопы.

Заключение

У больных коксартрозом с деформацией бедренной кости на большой конечности как абсолютный, так и относительный момент силы мышц значительно снижены. В наибольшей степени уменьшена функция разгибателей и сгибателей голени, подошвенных сгибателей стопы. Полученные данные свидетельствуют о том, что ранее выполненные корригирующие остеотомии бедренной кости могут улучшить условия функционирования приводящих и отводящих мышц. Благодаря этому дегенерация абдукторов и аддукторов бедра менее выражена на предоперационном этапе по сравнению со сгибателями и разгибателями голени и подошвенные сгибатели стопы.

Список литературы

1. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека : учеб. для мед. вузов в 2-х т. – СПб.: СпецЛит, 2003. – Т. 1. – С. 286–289.
2. Долганов Д.В., Тепленький М.П., Долганова Т.И., Олейников Е.В. Специфические и неспецифические компенсаторные проявления функциональной недостаточности конечности у пациентов с диспластическим коксартрозом после реконструктивного лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8 – С. 35–40.
3. Щуров В.А. Устройство для ангулодинамометрии // Патент Российской Федерации № 2029536.1995. Бюл. № 6.
4. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Сложные случаи первичной артропластики тазобедренного сустава // Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова. – СПб., 2008. – Гл. 7. С 215–233.
5. Gait parameters and muscle activation patterns at 3, 6 and 12 months after total hip arthroplasty / V. Agostini, D. Ganio, K. Facchin, L. Cane, S. Moreira Carneiro, M. Knaflitz // J. Arthroplasty. – 2014. – vol. 29, № 6. – P. 1265–1272.
6. Custom cementless THA in patients with Legg-Calve-Perthes disease / H. Al-Khateeb, I.H. Kwok, S.A. Hanna, M.D. Sewell, A. Hashemi-Nejad // J. Arthroplasty. – 2014. – vol. 29, № 4. – P. 792–796.
7. Behery O.A., Foucher K.C. Are Harris hip scores and gait mechanics related before and after THA? // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2014. – vol. 472, № 11. – P. 3452–3461.

8. Boos N., Krushell R., Ganz R., Müller M.E. Total hip arthroplasty after previous proximal femoral osteotomy // J. Bone Joint Surg. Br. – 1997. – vol. 79, № 6. – P. 247–253.

9. Cementless total hip arthroplasty in patients with severely dysplastic hips and a previous Schanz osteotomy of the femur: techniques, pitfalls, and long-term outcome / A. Eskelinen, V. Remes, P. Ylinen, I. Helenius, K. Tallroth, T. Paavilainen // Acta Orthop. – 2009. – vol. 80, № 3. – P. 263–269.

10. Isometric performance following total hip arthroplasty and rehabilitation / K.S. Frost, G.E. Bertocci, C.A. Wassinger, M.C. Munin, R.G. Burdett, S.G. Fitzgerald // J. Rehabil. Res. Dev. – 2006. – vol. 43, № 4. – P. 435–444.

11. Inan M., Alkan A., Harma A., Ertem K. Evaluation of the gluteus medius muscle after a pelvic support osteotomy to treat congenital dislocation of the hip // J. Bone Joint Surg. Am. – 2005. – vol. 87, № 10. – P. 2246–2252.

12. Rasch A., Dalén N., Berg H.E. Muscle strength, gait, and balance in 20 patients with hip osteoarthritis followed for 2 years after THA // Acta Orthop. – 2010. – vol. 81, № 2. – pp. 183–188.

13. Shchurov V.A., Dolganova T.I., Dolganov D.V. Femoral muscle dynamometer // Med. Tekh. – 2014. – № 1. – P. 27–30.

References

1. Gaivoronskii I.V. *Normalnaia anatomiia cheloveka: ucheb. dlia med. vuzov v 2-kh t* [Normal human anatomy: a textbook for medical high schools in two volumes]. SPb.: SpetsLit, 2003. Vol. 1. pp. 286–289.
2. Dolganov D.V., Teplenikii M.P., Dolganova T.I., Oleinikov E.V. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014. no. 8. pp. 35–40.
3. Shchurov V.A. *Ustroistvo dlia angulodinamometrii* [A device for angulodynamometry]. The RF Patent no. 2029536. 1995. Bul. no. 6.
4. Tikhilov R.M., Shapovalov V.M. *Slozhnye sluchai pervichnoi artroplastiki tazobedrennogo sustava* [Difficult cases of the hip primary arthroplasty]. *Rukovodstvo po endoprotezirovaniu tazobedrennogo sustava*. Ed. R.M. Tikhilov. SPb., 2008. Chapter 7. pp. 215–233.
5. Agostini V., Ganio D., Facchin K., Cane L., Moreira Carneiro S., Knaflitz M. *J. Arthroplasty*, 2014, vol. 29, no. 6, pp. 1265–1272.
6. Al-Khateeb H., Kwok I.H., Hanna S.A., Sewell M.D., Hashemi-Nejad A. *J. Arthroplasty*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 792–796.
7. Behery O.A., Foucher K.C. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2014, vol. 472, no. 11, pp. 3452–3461.
8. Boos N., Krushell R., Ganz R., Müller M.E. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1997, vol. 79, no. 6, pp. 247–253.
9. Eskelinen A., Remes V., Ylinen P., Helenius I., Tallroth K., Paavilainen T. *Acta Orthop.*, 2009, vol. 80, no. 3, pp. 263–269.
10. Frost K.S., Bertocci G.E., Wassinger C.A., Munin M.C., Burdett R.G., Fitzgerald S.G. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 2006, vol. 43, no. 4, pp. 435–444.
11. Inan M., Alkan A., Harma A., Ertem K. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2005, vol. 87, no. 10, pp. 2246–2252.
12. Rasch A., Dalén N., Berg H.E. *Acta Orthop.*, 2010, vol. 81, no. 2, pp. 183–188.
13. Shchurov V.A., Dolganova T.I., Dolganov D.V. *Med. Tekh.*, 2014, no. 1, pp. 27–30.

Рецензенты:

Смелышева Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией «Физиология экстремальных состояний», ФГБОУ ВПО «Курганский государственный университет», г. Курган;

Шейн А.П., д.б.н., профессор, руководитель научной группы клинической нейрофизиологии лаборатории патологии осевого скелета и нейрохирургии, ФГБУ РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган.

УДК 616.721.4 – 018.3 – 089

ВОЗМОЖНОСТЬ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ СРОКОВ НЕОБХОДИМОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

¹Чехонацкий А.А., ¹Чехонацкий И.А., ¹Выгодчикова Г.Ю., ²Ульянов В.Ю.¹ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: neuros.sgm@gmail.com;²ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, Саратов, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

Разработана система адекватной оценки предполагаемых сроков возникновения необходимости оперативного вмешательства при остеохондрозе шейного отдела позвоночника. Объектом исследования явились 139 (58,9%) пациентов, у которых возникла необходимость в хирургическом лечении и 97 (41,1%) пациентов, которым проведён комплекс медикаментозного и физио-функционального лечения. Установлено, что у пациентов, имеющих более четырех признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, низкие показатели качества жизни и наследственную предрасположенность, а также возраст до 50 лет и длительность заболевания менее пяти лет, возникала необходимость в хирургическом лечении остеохондроза шейного отдела позвоночника с вероятностью > 70%. Наибольшую информативность в предсказании необходимости хирургического лечения имела оценка выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а наименьшую – половые признаки больного.

Ключевые слова: остеохондроз, шейный отдел, позвоночник, оперативное вмешательство, сроки

PROBABLE TERMS EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT NECESSITY AT CERVICAL OSTEOCHONDROSIS

¹Chekhonatsky A.A., ¹Chekhonatsky I.A., ¹Vygodchikova G.Y., ²Ulyanov V.Y.¹PBE IHE «The Saratov GMU of V. I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia,
Saratov, e-mail: neuros.sgm@gmail.com;²FSBI «SarNIITO» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

A system for an adequate assessment of the expected timing of the need for surgical intervention in osteochondrosis of the cervical spine. The object of the study were 139 (58,9%) patients in whom there was a need for surgical treatment and 97 (41,1%) patients who conducted the complex medical and physio-functional treatment. It was found that patients with more than four symptoms of the syndrome undifferentiated connective tissue dysplasia, low quality of life and family history, as well as under the age of 50 years and disease duration of less than five years, there is a need in the surgical treatment of degenerative disc disease of the cervical spine with a probability of > 70%. Thus, the most informative in predicting the need for surgery, an assessment of the severity of the syndrome undifferentiated connective tissue dysplasia, and the least – sexual characteristics of the patient.

Keywords: osteochondrosis, cervical part, spine, surgery, time

В настоящее время, несмотря на значительное количество работ, посвящённых различным проблемам остеохондроза шейного отдела позвоночника, в том числе и хирургического лечения, практически отсутствуют исследования, направленные на анализ его течения, а также и на изучение оптимизации сроков оперативного лечения [1, 2, 4].

Согласно данным литературы, при наличии у пациента с остеохондрозом шейного отдела позвоночника только болевых, рефлекторных и вегетативных симптомов (при умеренном болевом синдроме) рекомендуется ограничиться консервативным лечением [1, 2, 5]. Однако при развитии миелопатии дискогенной этиологии большинство авторов считает необходимым раннее хирургическое вмешательство [3, 5, 7]. Несмотря на определённые успехи хирургии позвоночника, оперативное лечение вертеброгенной шейной миелопатии находится на пути поиска адекватных методов декомпрессии спинного мозга, изучения показаний к дифференцированному использованию того или иного

хирургического метода либо оптимальной комбинации нескольких операций [6, 8, 9]. Положительный эффект от хирургического вмешательства зависит не только от правильно выбранного метода, но и от оптимального срока его проведения [10].

Цель исследования

Разработать математическую систему адекватной оценки предполагаемых сроков возникновения необходимости оперативного вмешательства при остеохондрозе шейного отдела позвоночника.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в ФГБУ «СарНИИТО Минздрава» России и на кафедре нейрохирургии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского» Минздрава России. Было проведено комплексное обследование и лечение 236 больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника с различной степенью выраженности неврологических проявлений. Количество мужчин и женщин, включённых в исследование, было статистически сопоставимым: 124 (52,5%)

и 112 (47,5%). Средний возраст составил у женщин $48,3 \pm 1,5$ лет, у мужчин – $45,2 \pm 1,4$ лет.

Среди больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника, находившихся под наблюдением, были выделены пациенты, у которых в течение первых пяти лет болезни возникла необходимость в оперативном вмешательстве в связи с появлением признаков миелопатии. В качестве группы сравнения выступали пациенты, у которых в течение первых пяти лет болезни необходимость в хирургическом лечении шейного остеохондроза не наступила. Все больные были рандомизированы по стадии заболевания (имели I стадию, характеризующуюся внутрисуставным перемещением пульпозного ядра) и на момент начала наблюдения не нуждались в оперативном вмешательстве.

При анализе характера прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника было отмечено, что в динамике патологических изменений наблюдалось быстрое прогрессирование, умеренное и стабильное течение болезни. К быстрому прогрессированию относили те случаи, когда на фоне I стадии остеохондроза в течение пяти лет развилась III и IV стадия болезни. К умеренной скорости прогрессирования относили те случаи, когда в течение первых пяти лет болезни I стадия переходила во II стадию. Быстрое прогрессирование дегенеративных процессов было наиболее характерно для первых трёх-пяти лет болезни.

Для прогнозирования возникновения необходимости в оперативном лечении больных с неврологическими осложнениями остеохондроза шейного отдела позвоночника применяли математический метод распознавания образов, адаптированный для решения медицинских задач, который предполагал определенную последовательность поиска закономерностей. На первом этапе определялись критерии, которые использовались в системе распознавания, во втором – производилось обучение системы, на заключительном – оценивалась надежность распознавания.

Обработка данных проводилась с помощью пакета анализа Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0, производился корреляционный анализ, однофакторный дисперсионный анализ, программы 1D и 2D – элементарная статистика; программы 3D и 7D – вычисление t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. Для анализа таблиц сопряженности непараметрических признаков использовался критерий χ^2 . Достоверность различий считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что скорость прогрессирования патологических изменений в позвоночнике практически не зависит от пола и возраста. В ходе работы установлено, что особенности медико-социального статуса больных также связаны со скоростью прогрессирования заболевания. Случаи быстрого прогрессирования заболевания преобладали среди городских жителей. У лиц, занимающихся физическим и умственным трудом, различий в скорости нарастания патологических изменений в шейном отделе позвоночника не обнаруживалось. На фоне частых пере-

охлаждений и эмоциональных стрессов частота встречаемости быстрого, умеренного и стабильного течения болезни не имела статистически значимых различий. Значительно чаще быстрое прогрессирование заболевания наблюдалось у пациентов с наличием наследственной отягощенности. Важно отметить тот факт, что наличие хронической соматической патологии у больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника, такой как заболевания органов дыхания, эндокринной системы позвоночника, также способствовало быстрому прогрессированию заболевания. Изучение влияния синдрома неспецифической дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) на особенности течения остеохондроза показало, что сочетание таких признаков СНДСТ, как деформация грудной клетки, долихоцефалия, гипермобильность суставов и повышенная растяжимость кожи с высокой степенью достоверности указывает на большую вероятность быстрого прогрессирования остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Показатель «качество жизни» также имел прогностическое значение в оценке динамики течения болезни (рис. 1).

У пациентов с быстрым прогрессированием остеохондроза значения показателей «качества жизни» оказались значительно ниже, чем у пациентов с меньшей скоростью нарастания дегенеративных изменений в позвоночнике.

Суммируя полученные данные, можно сделать заключение, что у больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника с показателями «качества жизни» по шкалам физического, социального и ролевого эмоционального функционирования и общего состояния здоровья ниже 50 ед. имеется высокий риск быстрого нарастания патологических изменений в позвоночнике.

Важно отметить, что риск быстрого прогрессирования заболевания значительно возрастает при одновременном наличии нескольких факторов (рис. 2): проживание в городе, наследственная отягощенность, наличие хронических заболеваний органов дыхания и эндокринной патологии, синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и низких показателей «качества жизни». Результаты исследования показали, что при наличии одного неблагоприятного фактора риск быстрого прогрессирования остеохондроза составляет 34,2%, увеличение количества факторов до трех приводит к тому, что быстрое прогрессирование заболевания наблюдается в 48,2% случаев. При сочетании пяти факторов данный показатель увеличивается до 82,4%.

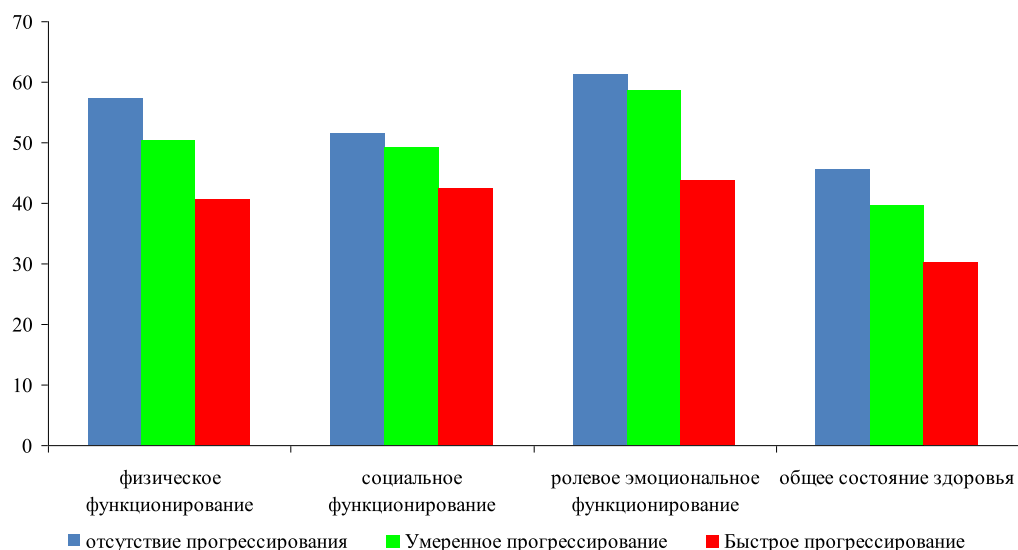


Рис. 1. Соотношение показателей качества жизни больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника с динамикой течения заболевания в течение первых пяти лет наблюдения

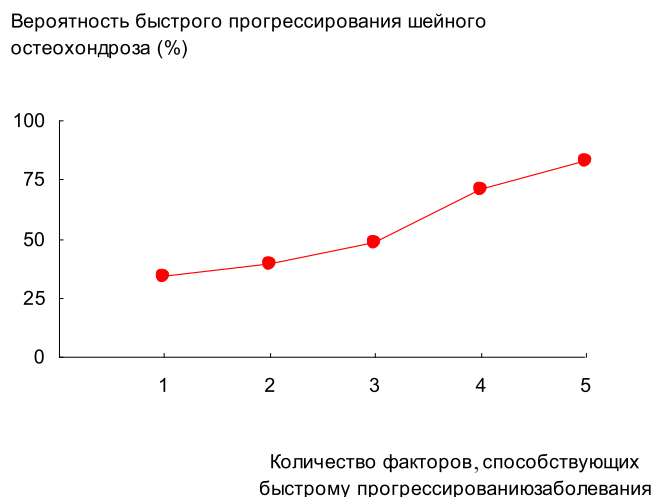


Рис. 2. Влияние совокупности неблагоприятных факторов на динамику течения остеохондроза шейного отдела позвоночника и вероятность его быстрого прогрессирования

В таблице представлены показатели, которые были использованы для создания системы прогнозирования.

На втором этапе из всех 236 больных, находившихся под наблюдением, была сформирована обучающая выборка из 139 (58,9%) пациентов, у которых в течение последних пяти лет болезни возникла необходимость в хирургическом лечении. Вторую группу (группу сравнения) составили 97 (41,1%) больных, которым проведён комплекс медикаментозного и физио-функционального лечения.

В дальнейшем у каждого больного, вошедшего в обучающую выборку, был произведен анализ на наличие того или иного фактора, перечисленного в таблице, и произведено их кодирование по следующему правилу. В том случае, если у пациента выявленный показатель соответствовал i интервалу в таблице градации признаков, то при кодировании он обозначался как 1. Во всех остальных градациях проставляли нули. Таким образом, кодирование признаков подчинялось правилу:

$$Z_{ij}(1 \leq j \leq k);$$

$$Z_{ij} \begin{cases} 1 - \text{если значение } x_i \text{ лежит в интервале } j \\ 0 - \text{в противном случае, где } k - \text{количество градаций признаков.} \end{cases}$$

Дальнейшая задача анализа исходных данных сводилась к тому, чтобы по совокупности имеющихся признаков решить, к какому классу относится данный пациент (1 класс – больные остеохондрозом шейного отдела позвоночника, которым в течение ближайших пяти лет потребуется хирургическое лечение, 2 класс – хирургическое вмешательство не требуется).

С практических позиций процесс построения решающего правила сводился к следующему. Если принять исходные данные (таблица) в качестве координат вектора (вектор состояния пациента), то все находившиеся под наблюдением больные могут быть отображены в виде точек n -мерного пространства (величина n определяется количеством признаков в бинарной форме).

При этом задача распознавания необходимости оперативного вмешательства сводится к построению в n -мерном пространстве гиперплоскости таким образом, что все больные, которым потребуется оперативное вмешательство, будут находиться по одну ее сторону (рис. 3).

Пациенты, которым не потребуется оперативное лечение шейного остеохондроза, будут располагаться по другую сторону разделяющей гиперплоскости. Уравнение разделяющей гиперплоскости в этом случае принимает вид

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{k(i)} x_{ij} Z_{ij} = c,$$

где n – число исходных признаков, x_{ij} – подстрочные коэффициенты.

Перечень показателей и факторов, их обозначений, использованных для разработки метода прогнозирования возникновения необходимости в хирургическом лечении остеохондроза шейного отдела позвоночника

Анализируемые показатели	Градации признаков	Обозначения
Возраст (лет)		x_1
	< 30	$x_{1.1}$
	30–50	$x_{1.2}$
	> 51	$x_{1.3}$
Мужчины		x_2
Женщины		x_3
Умственный труд		x_4
Физический труд		x_5
Частые переохлаждения		x_6
Психоэмоциональный стресс		x_7
Наследственная отягощенность		x_8
Заболевания органов дыхания		x_9
Заболевания органов пищеварения		x_{10}
Заболевания эндокринной системы		x_{11}
Заболевания сердечно-сосудистой системы		x_{12}
Заболевания мочевыделительной системы		x_{13}
Количество признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани		x_{14}
< 2	< 2	$x_{14.1}$
2–4	3–4	$x_{14.2}$
4–6	5–6	$x_{14.3}$
> 6	> 6	$x_{14.5}$
Количество сниженных показателей качества жизни (ед)		x_{15}
< 2	< 2	$x_{15.1}$
3–5	3–5	$x_{15.2}$
> 5	> 5	$x_{15.3}$
Длительность остеохондроза (лет)		x_{16}
	< 3	$x_{16.1}$
	4–6	$x_{16.2}$
	> 6	$x_{16.3}$



Рис. 3. Информативность различных признаков в системе прогнозирования необходимости хирургического лечения остеохондроза шейного отдела позвоночника в ближайшие пять лет болезни

При обучении программы распознавания необходимости хирургического лечения остеохондроза шейного отдела позвоночника в течение ближайших пяти лет болезни показатель чувствительности задавался равным 95%, при этом чувствительность составила 73,6%. На рис. 3 при заданных показателях чувствительности и специфичности в условных единицах представлена информативность различных признаков для прогнозирования необходимости хирургического лечения остеохондроза шейного отдела позвоночника в ближайшие пять лет. Как следует из представленных данных, наибольшую информативность в предсказании необходимости хирургического лечения имела оценка выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (810 усл. ед.), а наименьшую – половые признаки больного. Использование всех признаков, представленных на рисунке, обеспечивало надёжность прогнозирования со специфичностью 95% и чувствительностью 73%. Методом последовательного исключения переменных было

установлено, что при использовании пяти первых показателей надёжность системы прогнозирования с учетом чувствительности и специфичности составляет 85%, что вполне пригодно для практического применения. Исключение из анализа двух информативных показателей снижает надёжность прогнозирования до 62,4%.

Заключение

При анализе динамики нарастания патологических изменений в шейном отделе позвоночника установлено, что вероятность перехода I стадии заболевания во II, III и IV не зависит от пола и возраста больного, вида трудовой деятельности, частых переохлаждений и стрессов.

В то же время, риск быстрого прогрессирования патологического процесса наблюдается у сельских жителей, ассоциирован с наследственной отягощенностью, наличием хронической соматической патологии и синдрома СНДСТ, низкими показателями «качества жизни». Полученные данные были положены в основу системы

прогнозирования быстрого перехода I стадии заболевания во II и III в течение ближайших пяти лет болезни.

Суммируя полученные данные, можно сформулировать обобщенный медико-социальный портрет больного остеохондрозом шейного отдела позвоночника I стадии, у которого в ближайшие пять лет болезни с вероятностью > 70% возникает необходимость в хирургическом лечении. Это пациент в возрасте до 50 лет с длительностью заболевания менее пяти лет, имеющий более четырех признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, низкие показатели качества жизни и наследственную предрасположенность.

Список литературы

1. Богачева Л.А. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли): Дис... канд. мед. наук / Л.А. Богачева. – М., 1997. – 345 с.
2. Веселовский В.П., Михайлов М.К., Саммитов О.Ш. Диагностика синдромов остеохондроза. – Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1990. – 288 с.
3. Иванов А.Н., Федонников А.С., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента остеоартрита и остеохондропатий // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 18–23.
4. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Консилиум. – 2004. – № 6. – С. 547–554.
5. Луцки А.А., Казанцев В.В. Хирургическое лечение пациентов шейным остеохондрозом // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 4. – С. 18–22.
6. Педаченко Е.Г., Хижняк М.В., Макеева Т.И. Пункционная лазерная дискэктомия при шейном остеохондрозе // Бюллетень Украинской Ассоциации нейрохирургов. – Киев, 1998. – Вып. 6. – С. 108.
7. Ременец В.В. Дифференцированное хирургическое лечение дегенеративных цервикальных компрессионных синдромов: Автореф. дис... канд. мед. наук / В.В. Ременец. – СПб, 2004. – 30 с.
8. Чехонацкий. А.А. Радикуло- и миелопатические синдромы остеохондроза шейного отдела позвоночника: диагностика, прогнозирование течения, лечение: Автореф. дисс... док. мед. наук / А.А. Чехонацкий. – Саратов, 2011. – 51 с.
9. Сергеев К.С., Дуров М.Ф., Воробьев Д.П. Хирургическое лечение вертеброгенных миелопатий на уровне

шейного отдела позвоночного столба // Рос. биомед. журн. – 2005. – Т. 6. – С. 205–206.

10. Шулев Ю.А., Дулаев А.К., Теремшонов А.В. Хирургические аспекты комплексной реабилитации больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Пробл. реабилитации. – 2000. – № 1. – С. 97–101.

References

1. Bogacheva L.A. Dorsalgii: klassifikacija, mehanizmy patogeneza, principy vedenija (opyt raboty specializirovannogo otdelenija boli): Dis... kand. med. nauk / L.A. Bogachjova. M., 1997. 345 p.
2. Veselovskij V.P., Mihajlov M.K., Sammitov O.Sh. Diagnostika sindromov osteohondroza. Kazan: Izd-vo Kazanskogo un-ta, 1990. 288 p.
3. Ivanov A.N., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Puchinjan D.M. Korrekcija mikrocirkuljatornyh narushenij v strategijah menedzhmenta osteoartrita i osteohondropatij // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. no. 1. pp. 18–23.
4. Levin O.S. Diagnostika i lechenie nevrologicheskikh pojavlenij osteohondroza pozvonochnika // Konsilium. 2004. no. 6. pp. 547–554.
5. Lucik A.A., Kazancev V.V. Hirurgicheskoe lechenie pacientov shejnym osteohondrozom // Hirurgija pozvonochnika. 2008. no. 4. pp. 18–22.
6. Pedachenko E.G., Hizhnjak M.V., Makeeva T.I. Punkcionnaja lazernaja diskjektomija pri shejnom osteohondroze // Bjulleten Ukrainskoj Associacii nejrohirurgov. Kiev, 1998. Vyp. 6. pp. 108.
7. Remenec V.V. Differencirovannoe hirurgicheskoe lechenie degenerativnyh cervikalnyh kompressionnyh sindromov: Avtoref. dis... kand. med. nauk / V.V. Remenec. Cpb, 2004. 30 p.
8. Chehonackij. A.A. Radikulo- i mielopaticheskie sindromy osteohondroza shejnogo otdela pozvonochnika: diagnostika, prognozirovanie techenija, lechenie: Avtoref. disc... dok. med. nauk / A.A. Chehonackij. Saratov, 2011. 51 p.
9. Sergeev K.S., Durov M.F., Vorobev D.P. Hirurgicheskoe lechenie vertebrogennyh mielopatij na urovne shejnogo otdela pozvonochного stolba // Ros. biomed. zhurn. 2005. T. 6. pp. 205–206.
10. Shulev Ju.A., Dulaev A.K., Teremshonok A.V. Hirurgicheskie aspekty kompleksnoj rehabilitacii bolnyh s degenerativno-distroficheskimi zabolevanijami pozvonochnika // Probl. rehabilitacii. 2000. no. 1. pp. 97–101.

Рецензенты:

Щуковский В.В., д.м.н., профессор ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов;
Слободской А.Б., д.м.н., заведующий отделением ортопедии, ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов.

УДК 616.516:611.311:547.92

АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**¹Чуйкин С.В., ¹Акмалова Г.М., ²Чернышева Н.Д.**¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: chuykin-cv@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Препаратом выбора для лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта является дипроспан – сильнейший и наиболее безопасный кортикостероид, позволяющий достичь эффекта при небольшом числе инъекций. Целью работы явилась оценка эффективности использования дипроспана при лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ. Эффективность применения дипроспана была изучена у 15 больных КПЛ СОР, которые составили 1-ю группу: получали внутримышечно по 1 мл дипроспана 1 раз в месяц. 11 пациентов с эрозивно-язвенной формой составили контрольную группу. Эффективность проводимой терапии оценивали в динамике на 7, 14, 21-й дни лечения, а также через 1,5 и 2,5 месяца после лечения. Установлена высокая эффективность применения дипроспана в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР, что было подтверждено положительной клинической динамикой у всех больных.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка рта, дипроспан, кортикостероиды**ASPECTS OF USING OF CORTICOSTEROIDS FOR TREATMENT OF LICHEN PLANUS OF THE ORAL MUCOSA****¹Chuykin S.V., ¹Akmalova G.M., ²Chernysheva N.D.**¹Bashkir State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa,

Уфа, e-mail: chuykin-cv@mail.ru;

²Ural State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

The drug of choice for the treatment of lichen planus of the oral mucosa is diprosan – the strongest and safest corticosteroid, which achieves the effect of a small number of injections. The aim of study was to evaluate the effectiveness of using diprosan in patients with erosive and ulcerative form of the OLP. Efficiency of using of diprosan was studied in 15 patients OLP, which amounted to group 1: received intramuscular injection of 1 ml of diprosan once a month. 11 patients with erosive and ulcerative form make up the control group. The effectiveness of the therapy was evaluated in the dynamics of 7, 14, 21 th, days of treatment, as well as 1.5 and 2.5 months after treatment. The high efficiency of diprosan is fixed in complex therapy of erosive and ulcerative forms OLP, which was confirmed by positive clinical dynamics in all patients.

Keywords: lichen planus, oral mucosa, diprosan, corticosteroids

Кортикостероидные препараты системного и локального действия занимают ведущее место при лечении многих дерматозов. Широко применяются они и в стоматологической практике [2], особенно при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) [1, 3], которая имеет высокий риск онкогенной трансформации (от 1,1 до 7% случаев) [4], сопровождается значительной болезненностью и торпидностью течения, полиморфизмом клинических проявлений и малой эффективностью лечения. Кортикостероиды обладают противовоспалительным, иммунодепрессивным, гипосенсибилизирующим действием и, таким образом, оказывают разносторонний эффект на иммунопатологические процессы при осложненных формах КПЛ. Наряду с благоприятным терапевтическим действием для глюкокортикостероидов характерны тяжелейшие побочные эффекты, связанные с их влиянием на все виды обмена веществ – белковый, углеводный, жировой и водно-

электролитный. В связи с этим препаратом выбора является дипроспан – сильнейший и наиболее безопасный кортикостероид, позволяющий достичь эффекта при небольшом числе инъекций.

Дипроспан обладает высокой глюкокортикостероидной активностью, но, в отличие от своих предшественников (гидрокортизона, преднизолон, кеналог), имеет ряд преимуществ: незначительное минералокортикостероидное действие;

- быстрое и вместе с тем пролонгированное мощное противовоспалительное и обезболивающее воздействие;

- не вызывает местных мелкокристаллических реакций;

- не оказывает местнодистрофического действия на ткани;

- назначается как однократно, так и повторно (при наличии показаний).

Дипроспан – глюкокортикостероидный препарат, состоит из 2 частей, одна из которых (бетаметазона динатрия фосфат)

оказывает немедленное, а вторая (бетаметазона дипропионат) – пролонгированное действие. Препарат выпускается в ампулах по 1 мл, которые содержат 2 мг первого и 5 мг второго вещества.

Бетаметазона динатрия фосфат – легко-растворимый компонент, который быстро всасывается в ткани и обеспечивает быстрый эффект. У бетаметазона дипропраната более медленная абсорбция, благодаря чему создается пролонгированное действие (до 3 недель).

Согласно исследованиям, проведенным фирмой-изготовителем, сравнительный противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов (в пересчете на преднизолон) при применении гидрокортизона составляет 0,25, метилпреднизолон и триамцинолон – 1,25, бетаметазона – 6,25. В то же время бетаметазон более безопасен, чем другие глюкокортикостероиды. Индекс безопасности (доза, вызывающая кушингоид/эффективная противовоспалительная доза) для бетаметазона составляет 2,6, для гидрокортизона – 1,3, для метилпреднизолон и триамцинолон – 1,6.

Имеются сведения о применении дипроспана в виде инъекций под элементы поражения слизистой оболочки [1], применяемом в случаях тяжелого упорного течения КПЛ. Авторы указывают на сокращение сроков разрешения и эпителизации эрозивно-язвенных элементов, достижении терапевтической эффективности у 68,0–75,0% пациентов. Однако осложнением данного метода нередко является грубое рубцевание слизистой в месте инъекций. Ограничения локального инъекционного введения кортикостероидов связано также с его болезненностью.

Целью работы явилась оценка эффективности использования дипроспана при лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ.

Эффективность применения дипроспана была изучена у 15 больных КПЛ СОР (средний возраст 52 года), которые составили 1-ю группу: получали внутримышечно по 1 мл дипроспана 1 раз в месяц (рис. 1). 11 пациентов (средний возраст 52 года) с эрозивно-язвенной формой составили контрольную группу. Во всех случаях лечение было комплексным и включало санацию полости рта, рациональное протезирование (замена некачественных и изготовленных из разнородных металлов ортопедических конструкций). С целью обследования и лечения сопутствующей патологии больных направляли к соответствующим специалистам, чаще всего, это терапевты, гастроэнтерологи, кардиологи, эндокринологи или клинические иммунологи.

Общая терапия для всех пациентов включала в себя назначение внутрь седативных средств – атаракса по 0,25 мг 1 раз в день, комплекса витаминов: витрум или супрадин – по 1 таблетке в день в течение 1 месяца, иммуномодулирующего препарата ликопид 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней, антигистаминного препарата цетрин – по 1 таблетке ежедневно в течение 14 дней.

Местная терапия включала при необходимости – обезболивание СОР 5% анестезиновой эмульсией, антисептическую обработку 0,2% раствором хлоргексидина, аппликации ферментов (трипсина), смазывание пораженных участков холисал-гелем. Затем в обеих группах использовали аппликации кератопластического средства – солкосерил адгезивной пасты.

Эффективность проводимой терапии оценивали в динамике на 7, 14, 21-й дни лечения, а также через 1,5 и 2,5 месяца после лечения по следующим параметрам:

А. Уменьшение или исчезновение субъективных ощущений в полости рта (болевой синдром, жжение) по визуально-аналоговой шкале боли (VAS). Для этого при каждом посещении больным предлагалось оценить в баллах наличие спонтанной и возникающей при приеме пищи боли в СОР в диапазоне от 0 (нет боли) до 4 (сильные боли) [5].

Б. Сокращение размеров или исчезновение очагов поражения по клинической оценке для измерения очагов поражения [6].

0 – нет поражения, 1 – наличие белых папул без воспаления, 2 – папулы с гиперемией на СОР, 3 – гиперкератоз с эрозивными участками менее чем 1 см, 4 – гиперкератоз с эрозивной площадью более 1 см, 5 – гиперкератоз с эрозивной площадью более 1 см и язвенным поражением.

Результаты данных обработаны стандартными методами вариационной статистики, с использованием программных пакетов статистической обработки Statistica 6.0 for Windows. Оценку достоверности различий (p) между группами определяли с помощью критерия Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 7–10 дней после первой инъекции прекращалось появление новых элементов, за несколько дней до этого исчезала боль, на 21-й день лечения значение симптома боли у всех больных в основной группе оставалось низким и составило $1,12 \pm 0,57$ баллов, что в 2,1 раза меньше, чем в группе сравнения, где VAS составила $2,34 \pm 0,54$ балла, где у 59% больных до конца лечения сохранялись жжение, чувство стянутости, иногда боль при приеме пищи.



Рис. 1. Пациентка Ш. Эрозивно-язвенная форма КПЛ, до лечения



Рис. 2. Пациентка Ш., после лечения

На 14-й день лечения отмечали достоверное уменьшение площади эрозий у всех пациентов основной группы, а в группе сравнения те же изменения наблюдались только у 4 пациентов, что в 3,8 раза меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$). В группе сравнения у больных сохранялось чувство жжения, стянутости СОР. На 21-й день лечения эрозивно-язвенные участки эпителизовались у 13 больных, отечно-болевым симптом купировался полностью у всех пациентов основной группы, что достоверно больше, чем в группе сравнения – у 3 пациентов (рис. 2). Двум пациентам, у которых эрозивно-язвенные участки полностью не эпителизовались, была сделана вторая инъекция дипроспана через 1 месяц, после которой наступила эпителизация очагов поражения.

Выводы

Установлена высокая эффективность применения дипроспана в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР, что было подтверждено положительной клинической динамикой у всех больных (100%).

Список литературы

1. Брусенина Н.Д. Опыт применения препарата «Дипроспан» в стоматологии / Н.Д. Брусенина, Е.А. Рыбалкина // Стоматология для всех. – 2007. – № 4. – С. 10–14.
2. Костина И.Н. Комплексное лечение остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, основанное на доказательной медицине // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 10(50). – С. 40–46.
3. Ронь Г.И. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамциналоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова, И.В. Емельянова // Стоматология. – 2015. – № 2. – С. 13–16.
4. Fitzpatrick S.G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A systematic review / S.G. Fitzpatrick, S.A. Hirsch, S.C. Gordon // J. of the American Dental Association. – 2014. – 145:1. – P. 45–56.

5. Fitzpatrick S.G. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma / S.G. Fitzpatrick, K.S. Honda, A. Sattar // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. – 2014. – 117:4. – P. 511–520.

6. Passeron T. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood / T. Passeron, J.P. Lacour, E. Fontas // J. Dermatology. – 2007. – 143:4. – P. 472–6.

References

1. Brusenina N.D. Opyt primeneniya preparata «Diprosan» v stomatologii / N.D. Brusenina, E.A. Rybalkina // Stomatologiya dlja vseh. 2007. no. 4. pp. 10–14.
2. Kostina I.N. Kompleksnoe lechenie osteoartroza visochonizhnecheljustnogo sustava, osnovannoe na dokazatelnoj medicine // Uralskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 10(50). pp. 40–46.
3. Ron G.I. Ocenka klinicheskoy jeffektivnosti novoy kompozicii tizolja s triamcinalonom v kompleksnom lechenii pacientov s jerozivno-jazvennoj formoj krasnogo ploskogo lishaja slizistoj obolochki rta / G.I. Ron, G.M. Akmalova, I.V. Emeljanova // Stomatologija. 2015. no. 2. pp. 13–16.
4. Fitzpatrick S.G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A systematic review / S.G. Fitzpatrick, S.A. Hirsch, S.C. Gordon // J. of the American Dental Association. 2014. 145:1. pp. 45–56.
5. Fitzpatrick S.G. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma / S.G. Fitzpatrick, K.S. Honda, A. Sattar // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. 2014. 117:4. pp. 511–520.

6. Passeron T. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood / T. Passeron, J.P. Lacour, E. Fontas // J. Dermatology. 2007. 143:4. pp. 472–6.

Рецензенты:

Аверьянов С.В., д.м.н., профессор кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Давлетшин Н.А., д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

УДК 616-053.2:616-056.3

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ХИМИЧЕСКИХ И НЕФТЕХИМИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Юсупова Н.З., Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Хайруллина Л.Р., Гиниятуллина Л.А.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань,

e-mail: nelya321@ya.ru, kafedra2013@mail.ru, khakimova@ya.ru, liliyakhajrullin@ya.ru,

Liliya261276@mail.ru

Проведены исследования по изучению факторов риска и аллергической заболеваемости у детей работниц химических и нефтехимических предприятий. Углубленный медицинский осмотр позволил выявить аллергические заболевания у детей работниц химических и нефтехимических предприятий. В основных, и контрольной группах наиболее распространенным проявлением аллергических заболеваний кожи явилась детская форма атопического дерматита (в основных группах в $15,4 \pm 1,2 - 19,6 \pm 1,4\%$ случаев, в контрольной – $8,4 \pm 0,9\%$ соответственно). Однако в основных группах у всех детей кожный процесс был распространенным и клинически у большинства детей (в $71,4 - 83,4\%$ случаев) атопический дерматит характеризовался признаками ранней хронизации процесса (лихенификация). Необходимо отметить, что у детей работниц нефтехимического производства в основном выявлено средне-тяжелое и тяжелое течение атопического дерматита, тогда как в контрольной группе в основном (в $62,5\%$ случаев) отмечается легкое течение атопического дерматита. Методом дисперсионного анализа определена доля влияния отдельных факторов на аллергическую заболеваемость детей. Установлено, что основными критериями факторов риска, способствующими формированию аллергических заболеваний у детей, работниц химических и нефтехимических предприятий, являются социально-гигиенические (занятость родителей во вредных условиях труда в контакте с химическими веществами: сила влияния этого фактора составляет $\eta^2 = 12,4\%$ ($p < 0,01$)).

Ключевые слова: аллергические заболевания, дети, химические и нефтехимические предприятия, факторы риска

THE STATE CHILDREN'S HEALTH WORKERS IN CHEMICAL AND PETROCHEMICAL ENTERPRISES

Jusupova N.Z., Dautov F.F., Hakimova R.F., Hajrullina L.R., Ginijatullina L.A.

Kazan State Medical Academy, Kazan, e-mail: nelya321@ya.ru, kafedra2013@mail.ru,

khakimova@ya.ru, liliyakhajrullin@ya.ru, Liliya261276@mail.ru

Conducted studies on risk factors and allergic disease in children of workers of chemical and petrochemical enterprises. In-depth medical exam helped to identify the allergic diseases in children of workers of chemical and petrochemical enterprises. In the main and control groups the most common manifestation of allergic diseases of the skin was baby form of atopic dermatitis (in the main groups of $15,4 \pm 1,2 - 19,6 \pm 1,4\%$ of cases in control of $8,4 \pm 0,9\%$, respectively). However, the main groups of all children skin was common and clinically most children ($71,4 - 83,4\%$ of cases) atopic dermatitis was characterized by signs of early chronic process (lichenification). It should be noted that children of workers of the petrochemical production mainly revealed moderate to severe atopic dermatitis, whereas in the control group mainly (in $62,5\%$ of cases) there is a mild atopic dermatitis. By variance analysis estimated the proportion of the influence of individual factors on the incidence of allergic children. The main criteria of risk factors contributing to the formation of allergic diseases in children, workers in the chemical and petrochemical enterprises are social-hygienic (parents' employment in hazardous conditions in contact with chemicals: the power of influence of this factor is $\eta^2 = 12,4\%$ ($p < 0,01$)).

Keywords: allergic diseases, children, chemical and petrochemical enterprises, risk factors

Актуальность. Результаты эпидемиологических исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о прямой зависимости состояния здоровья детского населения от уровня загрязнения окружающей среды в районах размещения промышленных предприятий, располагающихся в районах проживания детей [2; 6; 7; 8; 13]. Наряду с этим установлено, что длительное влияние неблагоприятных профессиональных факторов является отрицательным фактором риска для развития хронической патологии у взрослого населения [3; 5]. Известно, что, воздействуя на организм родителей, факторы производственной среды создают опасность повышения часто-

ты возникновения патологических процессов у потомства как в результате воздействия внешнесредовых факторов производства на развивающийся плод, так и в результате повреждения генетических структур половых клеток родителей [1, 10, 11]. При этом, несмотря на то что проблема, касающаяся изучения роли профессиональной вредности в формировании патологии у детей, изучалась [4, 9, 12, 13], в настоящее время остается немало нерешенных вопросов.

Целью исследования явилось изучение состояния здоровья работниц химических и нефтехимических предприятий и роль профессиональных факторов в развитии аллергических заболеваний их детей.

Материалы и методы исследования

Программа исследований включала изучение условий труда работниц химических и нефтехимических предприятий. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) изучалась у 568 женщин. Основную группу составили 479 работниц производственных цехов, группу сравнения – 89 работниц управления. Формирование контрольной группы было обусловлено имеющимися различиями в условиях труда (отсутствие вредных веществ в воздухе рабочей зоны, отсутствие физического и психоэмоционального напряжения, соответствующие гигиеническим требованиям параметры микроклимата). Наряду с этим проводилось обследование детей работниц основной и контрольной групп, изучалась частота, особенности клинического течения аллергических заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение воздуха рабочей зоны производства фенола и ацетона показало, что основными загрязняющими веществами в цехах являются ацетон, фенол, бензол, изопропилбензол, гидроперекись изопропилбензола. Полученные данные свидетельствуют, что ацетон, изопропилбензол и гидроперекись изопропилбензола в воздухе рабочей зоны определялись на уровне или ниже ПДК. Содержание бензола и фенола в отдельных случаях (в 5–7%) превышали допустимую величину.

При оценке микроклиматических условий выявлено, что в большинстве цехов температура воздуха находится в прямой зависимости от сезона года (теплый, холодный): в холодный период наблюдается ее отклонение в сторону снижения, а в теплый – в сторону повышения.

Работа оборудования создает высокочастотный шум. Интенсивность его на некоторых рабочих местах превышает допустимый для данного класса уровень на 9–10 дБА.

Согласно Руководству 2.2.2006-05 условия труда работниц производства фенола и ацетона относятся к 3 классу (2 степени).

Анализ данных исследований в цехах производства оксида этилена показал, что воздух рабочей зоны загрязнен преимущественно парами этилена, оксида этилена и этиленгликоля. Концентрации оксида этилена колебались в пределах от 0,5 до 1,0 мг/м³.

Микроклиматические условия как в теплый, так и в холодный периоды не соответствовали нормируемым параметрам: летом температура воздуха на 5–8 °С превышала допустимую, зимой же ее показатели на отдельных рабочих местах на 1,5–2 °С были ниже допустимой величины.

Существенным неблагоприятным фактором в производстве оксида этилена является шум, возникающий при работе центро-

бежных насосов и компрессоров. Уровень шума на рабочих местах был в пределах 75–93 дБА с преобладанием высоких частот.

Согласно Руководству 2.2.2006-05 «Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» условия труда на производстве оксида этилена оцениваются как вредные (3 класс, 2 степень).

С целью выявления возможного неблагоприятного влияния факторов производственной среды различной степени интенсивности на здоровье работающих, а следовательно, опосредованно и на здоровье их детей, нами была изучена заболеваемость женщин указанных предприятий.

Заболеваемость с ВУТ изучалась на основании данных выкопировки из больничных листов. Полученные результаты показали, что наибольший уровень ЗВУТ в случаях и днях наблюдается у работниц 30–39 лет. При сопоставлении показателей ЗВУТ, выраженных в случаях и днях, по стажевым группам установлено, что наибольший уровень трудопотерь отмечается у работниц со стажем более 10 лет, наименьший уровень – у лиц со стажем 6–10 лет.

При анализе структуры заболеваемости с временной утратой трудоспособности установлено, что основными причинами утраты трудоспособности были болезни органов дыхания, гинекологические заболевания, заболевания костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы.

При изучении заболеваемости было выявлено, что женщины, работающие в нефтехимической отрасли, имеют те или иные отклонения в репродуктивной системе. Гинекологическая заболеваемость в основных группах составила $84,2 \pm 1,8\%$ и $73,8 \pm 1,4\%$ соответственно, что в 1,7–2 раза превышало гинекологическую заболеваемость контрольной группы ($31,9 \pm 1,3\%$). По-видимому, высокая частота воспалительных заболеваний гениталий у работниц указанных производств обусловлена снижением защитных и компенсаторно-приспособительных механизмов организма в результате длительного влияния вредных факторов производственной среды.

Установлена зависимость частоты гинекологических заболеваний от длительности контакта работающей женщины с вредными факторами производства. Так, воспалительные заболевания женских половых органов преобладают у лиц со стажем работы на предприятиях химии и нефтехимии 5 лет и более. С увеличением стажа работы нарастает частота клинических форм нару-

шения менструальной функции у работниц, занятых в цехах, где ведущим неблагоприятным производственным фактором является загрязненность воздуха рабочей зоны химическими веществами.

Влияние факторов производственной среды матерей на заболеваемость детей оценивалась путем ретроспективного анализа заболеваемости дошкольников по данным годовых отчетов. Кроме того, заболеваемость дошкольников изучалась проведением медицинского осмотра с участием основных специалистов.

Результаты проведенных углубленных медицинских осмотров указывают на значительные отклонения в состоянии здоровья детей работниц химических и нефтехимических предприятий по сравнению с показателями контрольной группы.

Нами изучено физическое развитие детей, так как данный показатель отражает состояние здоровья. Лучшие показатели физического развития установлены у детей контрольной группы: число детей с гармоничным физическим развитием в этой группе составило $77,8 \pm 4,9\%$, в то время как у детей работниц изучаемых предприятий – $56,9 \pm 5,84\%$ и $51,4 \pm 5,89\%$ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

Дефицит массы тела, указывающий на дисгармоничность развития ребенка, в основных группах составил $23,6 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) и $34,7 \pm 5,6\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($9,7 \pm 3,4\%$). Число детей с показателями длины тела «ниже среднего» в основных группах ($12,5 \pm 3,9\%$ и $11,1 \pm 3,7\%$) также достоверно отличались по сравнению с контрольной ($2,8 \pm 1,9\%$; $p < 0,05$).

При определении соматотипа ребенка было выявлено, что значительное количество детей относится к микросоматическому типу ($47,2 \pm 5,8\%$; $p < 0,01$) и ($34,7 \pm 5,6\%$; $p < 0,05$), что достоверно выше показателей контрольной группы ($25,0 \pm 5,1\%$; $p < 0,05$). Среди дошкольников контрольной группы преобладают дети, относящиеся к мезосоматическому типу.

Поскольку основные и контрольная группы были уравнены по всем другим факторам, способным повлиять на физическое развитие, полученные данные позволяют рассматривать большее количество детей с атипичными антропометрическими показателями и дисгармоничным развитием в основных группах по сравнению с контрольной как результат опосредованного влияния вредных факторов условий труда матери.

Исследование функционального состояния центральной нервной системы выявило, что в основных группах число детей

с невротическими реакциями оказалось выше, чем в контрольной группе.

Состояние сердечно-сосудистой системы у дошкольников исследуемых групп оценивалось по частоте пульса, дыхания и по изменению артериального давления в покое и на стандартную физическую нагрузку (проба Мартинэ-Кушелевского). Дети, матери которых заняты на химических и нефтехимических предприятиях, имели худшие показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы на стандартную физическую нагрузку, чем их сверстники контрольного района ($p < 0,05$).

Комплексная оценка клинических и антропометрических данных позволила нам распределить детей дошкольного возраста по группам здоровья. В контрольной группе $40,3 \pm 5,7\%$ детей отнесены к 1 группе здоровья, что достоверно выше показателей основных групп, в которых к 1 группе здоровья отнесены соответственно $26,4 \pm 5,1\%$ и $22,3 \pm 4,9\%$ детей. Полученные результаты распределения детей по группам здоровья свидетельствуют об ухудшении здоровья дошкольников, подвергающихся опосредованному влиянию профессиональных вредностей родителей.

Изучение аллергической заболеваемости детей работниц химических и нефтехимических предприятий проводилось с применением стандартных методов диагностики и включало анализ аллергологического анамнеза, объективный осмотр, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами скарификационным методом, определение общего иммуноглобулина Е (по показаниям).

Для наблюдения отобрано 216 детей в возрасте 4–6 лет, из которых сформированы однородные группы: 2 основные (144 ребенка) и контрольная (72 ребенка). В основные группы были включены дети работниц химических и нефтехимических предприятий. Контрольную группу составили дети работниц управления предприятия.

Анализ проведенного аллергологического обследования показал, что аллергическая заболеваемость детей работниц химических и нефтехимических предприятий составляет $33,6 \pm 1,1\%$ и $36,4 \pm 1,8\%$ соответственно, в то время как в контрольной группе аллергические заболевания диагностированы у $19,6 \pm 2,7\%$.

Изучение возрастной динамики аллергической патологии в сравниваемых группах показало, что у детей работниц химических и нефтехимических предприятий аллергические заболевания выявляются преимущественно в возрасте 4-х лет, в среднем у $13,4 \pm 1,2\%$ (табл.1), что составляет $37,5 - 38,4\%$ от общего числа ал-

лергических заболеваний. В контрольной группе аллергическая патология преобладает в возрасте 6 лет – $8,4 \pm 0,9\%$ (42,9% от общего числа аллергических заболеваний). Преобладание аллергических заболеваний у детей основных групп в младшем возрасте отражает высокую чувствительность организма к аллергенам, что связано с ранним формированием сенсibilизации у детей.

При сравнительной оценке аллергической заболеваемости в основных и контрольной группах выявлена неодинаковая частота аллергических заболеваний в зависимости от половой принадлежности. В основных группах аллергическая патология чаще наблюдалась у девочек (в 54,2–61,5% случаев), а в контрольной – у мальчиков (57,1%).

Нами проведен анализ структуры аллергической заболеваемости у детей изучаемых групп. В результате было выявлено, что преобладающей формой аллергической патологии во всех сравниваемых группах

детей являются аллергические заболевания кожи (табл. 2).

И в основных, и контрольной группах наиболее распространенным проявлением аллергических заболеваний кожи является детская форма атопического дерматита (в основных группах в $15,4 \pm 1,2$ – $19,6 \pm 1,4\%$ случаев, в контрольной – $8,4 \pm 0,9\%$ соответственно). Однако в основных группах у всех детей кожный процесс был распространенным, и клинически у большинства детей (в 71,4 – 83,4% случаев) атопический дерматит характеризовался признаками ранней хронизации процесса (лихенификация).

Необходимо отметить, что у детей работников нефтехимического производства в основном выявлено средне-тяжелое и тяжелое течение атопического дерматита, тогда как в контрольной группе в основном (в 62,5% случаев) отмечается легкое течение атопического дерматита.

Таблица 1

Распространенность аллергических заболеваний среди детей исследуемых групп по возрасту ($M \pm m, \%$)

Возраст	1 группа	2 группа	Контрольная группа
4 года	$12,6 \pm 1,2^{**}$	$14,0 \pm 1,1^{***}$	$6,9 \pm 0,9$
5 лет	$11,2 \pm 0,9^{**}$	$9,8 \pm 0,8^*$	$4,2 \pm 0,7$
6 лет	$9,8 \pm 1,1$	$12,6 \pm 1,3^*$	$8,4 \pm 0,9$

Примечание. 1 группа – дети работников химического предприятия; 2 группа – дети работников нефтехимического предприятия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями основных и контрольной групп.

Таблица 2

Структура аллергической заболеваемости среди детей изучаемых групп, %

Нозологическая форма	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Аллергические заболевания кожи	$19,6 \pm 1,1^*$	$25,2 \pm 1,4^{**}$	$11,2 \pm 0,9$
Аллергические заболевания органов дыхания	$14,0 \pm 1,2^{**}$	$11,2 \pm 0,9$	$7,0 \pm 0,7$
Пищевая аллергия	$2,8 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,8^{***}$	$1,4 \pm 0,4$
Прочие	$4,2 \pm 0,7^*$	$5,6 \pm 0,9^{**}$	$2,8 \pm 0,6$

Примечание. 1 группа – дети работников химического предприятия; 2 группа – дети работников нефтехимического предприятия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями основных и контрольной групп.

Таблица 3

Особенности течения атопического дерматита у детей исследуемых групп ($M \pm m, \%$)

Течение	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Легкое	$4,2 \pm 0,7^*$	$4,2 \pm 0,8^*$	$7,1 \pm 0,9$
Средне-тяжелое	$11,2 \pm 0,8^{***}$	$12,6 \pm 1,2^{***}$	$2,8 \pm 0,7$
Тяжелое	$4,2 \pm 0,7^{**}$	$8,4 \pm 8,4^{***}$	$1,4 \pm 0,6$

Примечание. 1 группа – дети работников химического предприятия; 2 группа – дети работников нефтехимического предприятия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями основных и контрольной групп.

Крапивница и отек Квинке, вызванные употреблением пищевых продуктов (рыба, куриное яйцо), а также возникшие при игре с домашними животными (кошка, собака), выявлены в анамнезе у $4,2 \pm 0,8 - 5,6 \pm 0,7\%$ дошкольников основной группы. В контрольной группе частота крапивницы и отека Квинке составила $2,8 \pm 0,7\%$ (табл. 3).

Основными проявлениями аллергических заболеваний респираторного тракта были аллергический ринит (круглогодичный и сезонный), атопическая бронхиальная астма. В группе детей работников химических и нефтехимических предприятий аллергический ринит выявлен у $2,8 \pm 0,4 - 4,2 \pm 1,1\%$, в контрольной группе – у $2,8 \pm 0,4\%$. Бронхиальная астма зарегистрирована у $8,4 - 9,8\%$ детей работников химических и нефтехимических предприятий, тогда как у детей контрольной группы – в $4,2 \pm 0,8\%$. При этом в контрольной группе отмечается интермиттирующее течение бронхиальной астмы, тогда как в основной группе в $62,5-70\%$ случаев выявлена бронхиальная астма средне-тяжелого течения, а в $10-12,5\%$ – тяжелое течение. Большая часть и сравнительно тяжелое течение бронхиальной астмы у детей работников химических и нефтехимических предприятий связано не только с воздействием факторов производственной среды матерей, но и дополнительных факторов риска развития: это осложнения беременности и родов у работниц химических и нефтехимических предприятий. В этой группе в 2 раза чаще встречались отягощенный гинекологический анамнез, ранние токсикозы, асфиксия в родах.

Кроме того, установлено, что у детей основных групп по сравнению с контрольной в большинстве случаев встречаются сочетанные формы аллергической патологии.

Результаты изучения уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) показали высокое его содержание ($350-440$ МЕ/мл) в сыворотке у детей работников химических и нефтехимических предприятий по сравнению с контрольной группой, его уровень составил $80-110$ МЕ/мл. Это свидетельствует о высокой стимуляции иммунной системы у детей работников химических и нефтехимических предприятий аллергенами, которая приводит к последующей гиперпродукции IgE, что в свою очередь, является основной развития аллергических заболеваний. Необходимо отметить, что у детей работников химических и нефтехимических предприятий максимальное содержание IgE в сыворотке (на уровне $420-440$ МЕ/мл) отмечается в возрасте 4–5 лет, тогда как в контрольной

группе в возрасте 6 лет (на уровне 110 МЕ/мл). С одной стороны, это объясняется тем, что содержание IgE в сыворотке крови достигает максимальных величин в возрасте 6–7 лет в связи с особенностями становления иммунной системы. Наибольшее содержание IgE у детей основных групп в возрасте 4–5 лет связано с воздействием таких факторов риска, как работа матери во вредных производственных условиях, которые создают дополнительную нагрузку на иммунную систему.

Для определения силы и иерархии влияния факторов риска на аллергическую заболеваемость нами было изучено 10 факторов и 20 их градаций с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа. Изучаемые факторы были разделены на 2 группы: социально-гигиенические и медико-биологические. В качестве резуль- тативного признака действия указанных факторов на здоровье детей была изучена частота аллергических заболеваний у детей, родители которых заняты в химической и нефтехимической отрасли.

При анализе полученных данных выявлено, что наиболее сильное влияние на частоту аллергических заболеваний у детей работников химических и нефтехимических предприятий оказывала занятость родителей во вредных условиях труда в контакте с химическими веществами: сила влияния этого фактора составляет $\eta^2 = 12,4\%$ ($p < 0,01$). Это, по-видимому, обусловлено отрицательным влиянием производственных вредностей на здоровье матерей, подтверждается более высокими уровнями временной нетрудоспособности, превышающей в 1,7 раза показатели ЗВУТ женщин, не работающих во вредных условиях труда.

В дисперсионные комплексы медико-биологических факторов были включены: А – перенесенные аллергические заболевания (A_1 – перенес, A_2 – не перенес), В – наличие аллергических заболеваний у родственников (B_1 – имеются, B_2 – не имеются), С – наличие заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (C_1 – имеет, C_2 – не имеет), D – наличие заболеваний органов дыхания (D_1 – имеются, D_2 – не имеются). Анализ полученных данных показывал, что среди медико-биологических факторов лидирующее место по силе влияния занимает наличие у ребенка в грудном возрасте эксудативно-катарального диатеза $\eta^2 = 18,9\%$ ($p < 0,01$).

Заключение

Увеличение распространенности, раннее возникновение и более тяжелое течение аллергических заболеваний у детей

основной группы можно рассматривать как результат опосредованного влияния неблагоприятного воздействия условий производственной среды родителей, так как изучаемые группы были сформированы по принципу «копия-пара» и идентичны по всем другим факторам. Значимость изученных факторов в развитии аллергических заболеваний у детей работников химических и нефтехимических предприятий диктует необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на устранение их причин, условий их возникновения, внедрение и контроль за проведением мероприятий по охране труда и здоровья женщин.

Список литературы

1. Гильмутдинова Э.И., Шайгарданова Ч.Х. Санитарно-гигиеническая обстановка в Нижнекамском районе и г. Нижнекамск за 2007 г. // Нижнекамский медицинский журнал. – 2008. – № 2(6). – С. 23–25.
2. Даутов Ф.Ф. Изучение здоровья населения в связи с факторами риска окружающей среды. – 2009.
3. Даутов Ф.Ф., Замалиева М.А., Юсупова Н.З. О неспецифической резистентности детей работников тепличных хозяйств // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 1. – С. 75–78.
4. Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Юсупова Н.З., Муллин Р.Х. Влияние факторов внешней среды на аллергическую заболеваемость детей // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 5. – С. 339–340.
5. Еремейшвили А.В., Фираго А.Л. Влияние антропогенной нагрузки на содержание тяжелых металлов в биосубстратах детей // Экология человека. – 2011. – № 10. – С. 29–33.
6. Ильченко И.Н., Вялков А.И., Сырцова Л.Е., Ляпунов С.М., Окина О.И. О создании системы диагностики и профилактики изменений здоровья детей, обусловленных воздействием тяжелых металлов // Гигиена и санитария – 2007. – № 6. – С. 70–73.
7. Кашапов Н.Г., Лукачева Т.А., Кучма В.Ф. Гигиеническая оценка влияния факторов окружающей среды на здоровье подростков в нефтегазодобывающем регионе. // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 15–17.
8. Корчина Т.Я., Кушник Г.И. Эколого-медицинские последствия загрязнения нефтепродуктами экологической среды // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 23–26.
9. Мудрый И.В. Влияние химического загрязнения почвы на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 32–37.
10. Петрова Л.М., Барсукова Н.И., Пономарев И.Б. Влияние антропогенных факторов шинного производства на развитие внутренних органов человека в 1 триместре беременности // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 1. – С. 79–84.
11. Петров С.Б., Петров Б.А. Исследование и оценка влияния аэротехногенных загрязнителей городской среды на заболеваемость детей раннего возраста // Экология человека. – 2012. – № 8. – С. 33–36.
12. Тихонова Г.И. Оценка риска развития редких форм патологии у детей как следствия профессиональной экспозиции родителей // Бюл. Науч. Совета Медико-экологические проблемы работающих. – М., 2004. – № 1. – С. 65–69.
13. Эрднеева Н.В., Даутов Ф.Ф. Аллергическая заболеваемость детей работников производства резинотехнических изделий // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–1. – С. 163–166.
14. Holm T., Rutishauser D., Kai-Larsen Y., Lyutviskiy Y. Et al. Proten biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood/Allegry.-2013, Nov11.doi:10.1111/all/12308.

References

1. Gilmudtinova Je.I., Shajgardanova Ch.H. Sanitarно-гигиеническая обстановка в Нижнекамском районе и г. Нижнекамск за 2007 г. // Nizhnekamskiy medicinskiy zhurnal. 2008. no. 2(6). pp. 23–25.
2. Dautov F.F. Izuchenie zdorovya naseleniya v svyazi s faktorami riska okruzhajushhej sredy. 2009.
3. Dautov F.F., Zamalieva M.A., Jusupova N.Z. O nespecificheskoj rezistentnosti detej rabotnic teplichnyh hozhajstv // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2008. T. 89, no. 1. pp. 75–78.
4. Dautov F.F., Hakimova R.F., Jusupova N.Z., Mullin R.H. Vlijanie faktorov vneshnej sredy na allergicheskiju zabolevaemost detej // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2006. T. 87, no. 5. pp. 339–340.
5. Eremejshvili A.V., Firago A.L. Vlijanie antropogennoj nagruzki na sodержание tjazhelyh metallov v biosubstratah detej // Jekologija cheloveka. 2011. no. 10. pp. 29–33.
6. Ilchenko I.N., Vjalkov A.I., Syrcova L.E., Ljapunov S.M., Okina O.I. O sozdaniі sistemy diagnostiki i profilaktiki izmenenij zdorovya detej, obuslovlennyh vozdeystviem tjazhelyh metallov // Gigiena i sanitarija 2007. no. 6. pp. 70–73.
7. Khashapov N.G., Lukacheva T.A., Kuchma V.F. Gigienicheskaja ocenka vlijaniya faktorov okruzhajushhej sredy na zdorove podrostkov v neftegazodobyvajushhem regione. // Gigiena i sanitarija. 2008. no. 4. pp. 15–17.
8. Korchina T.Ja., Kushnikova G.I. Jekologo-medicinskie posledstvija zagraznenija nefteproduktami jekologicheskoy sredy // Gigiena i sanitarija. 2008. no. 4. pp. 23–26.
9. Mudryj I.V. Vlijanie himicheskogo zagraznenija pochvy na zdorove naselenija // Gigiena i sanitarija. 2008. no. 4. pp. 32–37.
10. Petrova L.M., Barsukova N.I., Ponomarev I.B. Vlijanie antropogennyh faktorov shinnoho proizvodstva na razvitie vnutrennih organov cheloveka v 1 trimestre beremennosti // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2008. T. 89, no. 1. pp. 79–84.
11. Petrov S.B., Petrov B.A. Issledovanie i ocenka vlijaniya ajerotehnogennyh zagraznitelej gorodskoj sredy na zabolevaemost detej rannego vozrasta // Jekologija cheloveka. 2012. no. 8. pp. 33–36.
12. Tihonova G.I. Ocenka riska razvitiya redkih form patologii u detej kak sledstvija professionalnoj jekspozicii roditelej // Bjul. Nauch. Soveta Mediko-jekologicheskie problemy rabotajushhih. M., 2004. no. 1. pp. 65–69.
13. Jerdneeva N.V., Dautov F.F. Allergicheskaja zabolevaemost detej rabotnic proizvodstva rezinotekhnicheskix izdelij // Fundamentalnye issledovanija. 2012. no. 4–1. pp. 163–166.
14. Holm T., Rutishauser D., Kai-Larsen Y., Lyutviskiy Y. Et al. Proten biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood/Allegry.-2013, Nov11.doi:10.1111/all/12308.

Рецензенты:

Галлямов А.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены с курсом радиационной гигиены, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;
Тaufеева Е.А., д.м.н., доцент кафедры гигиены, медицины труда, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

УДК 616-001.4-002.3-089.444

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

¹Винник Ю.С., ¹Маркелова Н.М., ³Шишацкая Е.И., ²Кузнецов М.Н.,
¹Соловьева Н.С., ¹Зуев А.П.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, e-mail: markelova_nadya@mail.ru;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД», Красноярск;

³Институт биофизики СО РАН, Красноярск

Актуальной задачей хирургии остается лечение гнойных ран. Врач сталкивается со многими проблемами в процессе их заживления. Лечение гнойной раны должно быть направлено на максимальное сокращение всех фаз раневого процесса, сокращение сроков госпитализации и амбулаторного лечения. Методика лечения гнойных ран под повязкой остается основной в клинической практике, но недостаточно эффективной. В связи с этим разрабатываются современные перевязочные средства, обладающие одновременно несколькими свойствами. В отличие от традиционных перевязочных средств современные раневые покрытия существенно отличаются по своему дизайну и свойствам и включают в себя не только привычные текстильные материалы (марля, сетка, нетканое полотно), но также пленки, пленкообразующие композиции, губки, гидроколлоиды, гели, порошки, пасты, комбинации различных материалов. Раневые покрытия – это своеобразная лекарственная форма, применение которой позволяет существенно повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: раневое покрытие, гнойная рана, раневая повязка

ON THE SELECTION OF WOUND DRESSINGS IN THE TREATMENT OF PURELENT WOUNDS

¹Vinnik Y.S., ¹Markelova N.M., ³Shishatskaya E.I., ²Kuznecov M.N.,
¹Soloveva N.S., ¹Zuev A.P.

¹GBOU VPO «Krasnoyarsk State Medical University. prof. V.F. Vojno-Yasenetsky Russian Ministry of Health», Krasnoyarsk, e-mail: markelova_nadya@mail.ru;

²NUZ «Railway hospital st. Krasnoyarsk ОАО «RJD», Krasnoyarsk;

³Institute of Biophysics SB RAS, Krasnoyarsk

Actual problem of surgery there is a treatment of purulent wounds. The doctor faces many problems in the course of their healing. Treatment of a purulent wound has to be directed on the maximum reduction of all phases of wound process, reduction of terms of hospitalization and out-patient treatment. The technique of treatment of purulent wounds under a bandage remains the main in clinical practice, but insufficiently effective. In this regard the modern dressing means possessing at the same time several properties are developed. Unlike traditional dressing means, modern – wound coverings significantly differ on the design and properties, the including not only habitual textile materials (a gauze, a grid, a nonwoven cloth), but also films, film-forming compositions, sponges, hydrocolloids, gels, powders, pastes, combinations of various materials. Wound coverings are a peculiar dosage form which application allows to increase efficiency of treatment significantly.

Keywords: wound covering, purulent wound, wound dressing

Лечение гнойных ран остается одной из важнейших проблем хирургии. В настоящее время пациенты с данной патологией составляют около 40% больных хирургического профиля. Также проблемой является восстановление утраченного кожного покрова при инфекционных заболеваниях и повреждениях различной этиологии. Проблема хирургической инфекции остается актуальной и нерешенной, приобретающей все большую социально-экономическую значимость [3]. Своеобразной лекарственной формой для лечения больных с дефектом кожного покрова в результате гнойной инфекции мягких тканей являются раневые покрытия. Правильный выбор тех или иных раневых повязок с определенным механизмом действия

позволяет существенно повысить эффективность лечения гнойных ран. В настоящее время в клинической практике используется более 300 видов раневых покрытий [2].

В практической хирургии методика лечения гнойных ран под повязкой, остается основной в клинической практике, так как она наиболее удобна и выгодна экономически [1, 9]. Раневые повязки на протяжении многих веков применялись для остановки кровотечения и защиты раны от повторного загрязнения. Однако результаты лечения ран с использованием традиционных перевязочных средств в последние годы все меньше удовлетворяют хирургов.

Современная раневая повязка должна соответствовать следующим основным ус-

ловиям: эффективно удалять избыток раневого экссудата и его токсических компонентов, обеспечивать адекватный газообмен между раной и атмосферой, предотвращать вторичное инфицирование раны и контаминацию объектов окружающей среды, способствовать созданию оптимальной влажности раневой поверхности, обладать антиадгезивными свойствами, иметь достаточную механическую прочность [1].

По свойствам раневые повязки разделяются на четыре основные группы:

- 1) сорбционные;
- 2) защитные;
- 3) содержащие лекарственные препараты;
- 4) атравматичные.

Сорбционные повязки

Эффективность перевязочных материалов для лечения ран в значительной степени обусловлена их сорбционными свойствами.

Классическими сорбентами, нашедшими широкое применение в медицине, являются целлюлоза и ее производные. Низкая стоимость и простота стерилизации обуславливают широкое распространение целлюлозных перевязочных материалов – марля целлюлозная (Россия), ES, Peha, Mulpa и Zemuko (Германия), Surgipad и Topper (США). Для обработки небольших поверхностных ран выпускаются не приклеивающиеся к ране гелевые повязки типа Comprigel (Германия) с интегрированным поглотительным элементом из целлюлозной ваты. На основе целлюлозного материала созданы комбинированные сорбционные повязки, обладающие трехмерной всасывающей способностью (Relis II (США), Melolin (Великобритания), Ztutiv и Fil-Zellin (Германия)).

Сорбенты отечественного и зарубежного производства все шире используются для лечения гнойных ран. По степени сродства к воде все сорбенты делятся на гидрофильные и гидрофобные. Гидрофильные сорбенты отвечают основным требованиям, предъявляемым к лечебным повязкам для лечения ран в I фазе раневого процесса: они обладают высокой осмотической активностью, отсутствием обратной сорбции токсинов и бактерий, противоотечным действием. Используемые для этой цели сорбенты Гелевин (Россия), Debrisan (Швеция), Deshisan (Германия) не являются раневыми покрытиями в чистом виде, так как должны применяться в комбинации с марлевой повязкой.

Среди гидрофобных сорбентов различают углеродные, кремнийорганические, полиметилсилоксановые, полиуретановые (Sys-pur Derm (Германия)) и др. [1].

Эффективными сорбционными перевязочными средствами являются гидрокол-

лоидные повязки (Hydrocoll (Германия), Granufleks (Великобритания)).

Гидроколлоидная повязка предназначена для лечения неинфицированных чистых ран. Гидроколлоидные повязки эффективны в I фазе раневого процесса и особенно при переходе во II фазу, для лечения умеренно и малоэкссудативных ран (Tender Wet (Германия)) [9].

Защитные повязки

Защитные повязки предотвращают проникновение микроорганизмов на раневую поверхность, а также ограничивают испарение влаги. Основным структурным элементом таких покрытий является эластичная полимерная пленка. Эти повязки условно разделяются на две группы:

- 1) покрытия, применяемые в готовом виде;
- 2) покрытия, образующиеся непосредственно на раневой поверхности.

К покрытиям первой группы относят полиэтилен, полипропилен, полисилоксаны, поливинилхлорид, полиэтилакрилат и силикон. Наряду с гидрофобными полимерами используют гидрофильные пленки, нерастворимые в раневом экссудате, например сополимеры акрилакрилата с винилацетатом и другими мономерами, или пленки из поливинилового спирта и поливинилпирролидона. Свойствами защитных покрытий обладают повязки Duoderm (США), Opraflex (Германия), Epigard (США) и Sincrit (Чехия), обеспечивающие плотный контакт с заживающей раной [6].

Изолирующие покрытия второй группы, образующиеся непосредственно на раневой поверхности, представлены в виде аэрозольных композиций, при нанесении которых на рану в течение 1–2 мин создается покрытие в виде пленки за счет испарения растворителя. К пленкообразующим аэрозолям относятся Лифузоль (Россия), Acutola (Чехия), Nobecutan (Швеция), Linquidoplast T (Германия).

В последние годы появились защитные раневые покрытия из хитозана – Chitosan (Великобритания, Тайвань). Покрытие состоит из деривата хитина омаров и представляет собой полупроницаемую биологическую мембрану, порозность которой можно контролировать иммерсионно-преципитационной модификацией.

Повязки с лекарственными препаратами

Для повышения лечебного воздействия повязок в их состав включают лекарственные средства различной направленности действия. Для борьбы с гнойной инфекцией в состав раневых покрытий вводят антисептики (диоксидин, капатол, мирамистин

и др.) – Асеплен-К и Асеплен-Д (Россия), ВоскоПран (Россия); сульфаниламиды, антибиотики – Soframycin dressing (США), Линкоцел (Беларусь); нитрофураны – Колетекс (Россия); Betasom hydrogel dressing (Германия); ксероформ – Xeroform gauze (Великобритания); используются также ионы золота и серебра – Ag-Acticoat (Канада), Actisorb plus (США) [4, 7].

Для лечения гнойных заболеваний мягких тканей применяются перевязочные средства, обладающие наряду с антибактериальным воздействием еще и анестезирующей способностью (Аполло-ПАК-АМ (Россия)).

Атравматичные повязки

Крайне важным недостатком многих раневых повязок является их свойство прилипать к ране, в результате чего происходит травмирование регенерирующих тканей, а сами повязки становятся болезненными. С увеличением гидрофильности полимерного материала входящего в состав повязки, повышается прочность его прилипания к ране. На стадии грануляции прилипание раневого покрытия связано с прорастанием грануляционной ткани в поры перевязочного материала.

В основе конструирования полимерных непрлипающих повязок лежит принцип применения синтетического материала, обращенного к раневой поверхности, который покрывают тонкой пленкой гидрофобного полимера. Это необходимо для того, чтобы раневая повязка не потеряла сорбционные свойства, при этом пленка обычно с перфорациями, как например, в повязках Н-А Dressing (США) и Melolin (Великобритания). Однако малый размер отверстий в перфорированной пленке и их незначительное количество, резко снижают впитывающую способность повязки, а при большом количестве отверстий крупных размеров, покрытие прилипает к ране [10].

Существуют также прилипающие, но гипотравматичные сорбирующие покрытия на основе природных и синтетических полимеров. К этой группе раневых покрытий относятся альгинаты. Альгипор (Россия) – пластины пористого материала толщиной 10 мм в герметичной упаковке. Это смешанная натриево-кальциевая соль альгиновой кислоты – полисахарида, получаемого из морских водорослей.

На основе растворимого коллагена разработано покрытие Комбутек (Россия), представляющее собой коллагеновую губку с высокой впитывающей способностью. Комбутек химически перестраивается, переходя из сухого вещества в гель, стимулирует репаративные процессы в ране,

ускоряя тем самым грануляцию и эпителизацию [5]. Облекол (Россия) – коллагеновая пленка с облепиховым маслом. Применяется для лечения различных ран во II фазе раневого процесса. Гентацикол (Россия) – комбинированный препарат, содержащий гентамицина сульфат, на основе коллагеновой губки. Препарат характеризуется пролонгированным антибактериальным действием [8]. Пористая губка Taurolin-Gel (Швейцария) на основе коллагена, повидон-йода и антибиотика тауролидина, комбинированная повязка, состоящая из коллагена и альгината, – Fibracol (США).

Использование традиционных перевязочных средств в лечении гнойных ран становится все менее эффективным в связи с односторонностью их действия. Создавая раневые покрытия, обладающие одновременно несколькими свойствами, этот недостаток может быть преодолен. Более детальное изучение патогенеза раневого процесса и возросшие возможности фармации, позволяют разрабатывать усовершенствованные раневые покрытия, что значительно повышает эффективность лечения больных с гнойными ранами.

Работа выполнена за счет средств государственного задания на проведение фундаментальных исследований РАН (проект № гос. регистрации 01201351505).

Список литературы

1. Абаев Ю.К. Перевязочные материалы и средства в хирургии / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2004. – № 3. – С. 83–87.
2. Андреев Д.Ю. Современные раневые покрытия Ч. I / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–102.
3. Большаков И.Н. Коммерциализация инновационного проекта: разработка, сертификация и организация производства раневых покрытий на основе коллаген-хитозанового комплекса / И.Н. Большаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – № 4 (45). – С. 99–102.
4. Винник Ю.С. Применение сорбционного трансмембранного диализа в лечении поверхностных гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин, С.А. Баранов, О.В. Перьянова, А.Н. Коноваленко. – Красноярск: Версо, 2011. – 24 с.
5. Винник Ю.С. Современные методы лечения гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 18–24.
6. Винник Ю.С. Экспериментальное обоснование применения биodeградируемых полимеров в лечении хронического остеомиелита / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, А.А. Шагеев // Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине: тезисы докладов X Международного конгресса. – М., 2009. – С. 934–935.
7. Каскаев А.В. Перспективы применения современных раневых покрытий у ожоговых больных / А.В. Каскаев, Д.В. Черданцев, И.Н. Большаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 2 (68). – С. 3–6.
8. Туманов В.П. Методическое руководство по лечению ран / В.П. Туманов, Г.С. Герман. – М.: Пауль Хартманн, 2000. – 123 с.

9. Шамова Е.С. Заживление кожи при использовании раневых покрытий на основе коллаген-хитозанового комплекса / Е.С. Шамова, И.Н. Большаков, Н.С. Горбунов, С.М. Насибов // Сибирское медицинское обозрение. – 2003. – № 4 (29). – С. 25–27.

10. Shishatskaya E.I. An in vivo study of osteoplastic properties of resorbable poly-3-hydroxybutyrate in models of segmental osteotomy and chronic osteomyelitis / E.I. Shishatskaya, I.V. Kamendov, S.I. Starosvetsky, Y.S. Vinnik, N.M. Markelova, A.A. Shageev, V.A. Khorzhevsky, O.V. Peryanova, A.A. Shumilova // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2014. – № 42. – P. 344–355.

References

1. Abaev Ju.K. Perevjazochnye materialy i sredstva v hirurgii / Ju.K. Abaev // Vestn. hirurgii. 2004. no. 3. pp. 83–87.

2. Andreev D.Ju. Sovremennye ranevye pokrytiya Ch. I / D.Ju. Andreev, B.A. Paramonov, A.M. Muhtarova // Vestn. hirurgii im. I.I. Grekova. 2009. – T. 168, no. 3. pp. 98–102.

3. Bolshakov I.N. Kommerzializatsiya innovatsionnogo proekta: razrabotka, sertifikatsiya i organizatsiya proizvodstva ranevyykh pokrytiy na osnove kollagen-hitozanovogo kompleksa / I.N. Bolshakov // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2007. no. 4 (45). pp. 99–102.

4. Vinnik Ju.S. Primenenie sorbcionnogo transmembranogo dializa v lechenii poverhnostnykh gnoynykh ran / Ju.S. Vinnik, N.M. Markelova, V.S. Tjurjumin, S.A. Baranov, O.V. Perjanova, A.N. Konovalenko. Krasnojarsk: Verso, 2011. 24 p.

5. Vinnik Ju.S. Sovremennye metody lecheniya gnoynykh ran / Ju.S. Vinnik, N.M. Markelova, V.S. Tjurjumin // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2013. no. 1. pp. 18–24.

6. Vinnik Ju.S. Jeksperimentalnoe obosnovanie primeneniya biodegradiruemykh polimerov v lechenii hronicheskogo osteomielita / Ju.S. Vinnik, N.M. Markelova, A.A. Shageev // Zdorove i obrazovanie v XXI veke. Innovatsionnye tehnologii v

biologii i medicine: tezisy dokladov X Mezhdunarodnogo kongressa. M., 2009. pp. 934–935.

7. Kaskaev A.V. Perspektivy primeneniya sovremennykh ranevyykh pokrytiy u ozhogovykh bolnykh / A.V. Kaskaev, D.V. Cherdancev, I.N. Bolshakov // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2011. no. 2 (68). pp. 3–6.

8. Tumanov V.P. Metodicheskoe rukovodstvo po lecheniju ran / V.P. Tumanov, G.S. German. M.: Paul Hartmann, 2000. 123 p.

9. Shamova E.C. Zazhivlenie kozhi pri ispolzovanii ranevyykh pokrytiy na osnove kollagen-hitozanovogo kompleksa / E.S. Shamova, I.N. Bolshakov, N.S. Gorbunov, S.M. Nasibov // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2003. no. 4 (29). pp. 25–27.

10. Shishatskaya E.I. An in vivo study of osteoplastic properties of resorbable poly-3-hydroxybutyrate in models of segmental osteotomy and chronic osteomyelitis / E.I. Shishatskaya, I.V. Kamendov, S.I. Starosvetsky, Y.S. Vinnik, N.M. Markelova, A.A. Shageev, V.A. Khorzhevsky, O.V. Peryanova, A.A. Shumilova // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2014. no. 42. pp. 344–355.

Рецензенты:

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО Красноярского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Горбунов Н.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

УДК 616.517-097:577.27

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА**¹Камилев Ф.Х., ¹Муфазалова Н.А., ²Капулер О.М., ³Разумная Ф.Г., ¹Муфазалова Л.Ф.**¹*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»,**Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*²*ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа;*³*Кожно-венерологический диспансер, Салават*

В обзоре литературы представлены современные данные об иммунологических механизмах развития псориаза. Проанализирована имеющаяся в литературе информация об участии клеток иммунной системы и синтезируемых ими цитокинов в развитии иммунных нарушений у больных псориазом. Псориаз является многофакторным, иммуноопосредованным хроническим заболеванием с повреждением кожи, нарушением микроциркуляции, обмена веществ, системной дезорганизацией соединительной ткани, поражением суставов, внутренних органов, лимфатических узлов. В основе развития псориаза лежит формирование неадекватного иммунного ответа с дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-клетками. Показано, что важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Рассмотрена роль основных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-36, ФНО- α и др.) в развитии псориаза. Представлены данные о важности генетической предрасположенности к заболеванию.

Ключевые слова: псориаз, иммунопатогенез, Т-лимфоциты, дендритные клетки, цитокины**CYTOKINE IMBALANCE IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS****¹Kamilov F.H., ¹Mufazalova N.A., ²Kapuler O.M., ³Razumnaja F.G., ¹Mufazalova L.F.**¹*Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*²*JSC «Cosmetology Clinic», Ufa;*³*Skin and Venereal Diseases Clinic, Salavat*

The literature review presents data about the immunological mechanisms of development of psoriasis. Review analyzes available literature information about the involvement of immune system cells and synthesized their cytokines in the development of immune disorders in patients with psoriasis. Psoriasis is a multifactorial, immunopositive chronic disease with skin damage, impaired microcirculation, metabolism, systemic disorganization of connective tissue, affecting the joints, internal organs, lymph nodes. The basis for the development of psoriasis is the formation of an inadequate immune response to the imbalance between regulatory and effector T cells. Review shows that the most important link in the immunopathogenesis of psoriasis is an imbalance of Pro- and anti-inflammatory cytokines. Review examines the role of key cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, IL-36, TNF- α , and others) in the development of psoriasis. Review presents data on the importance of genetic predisposition to the disease.

Keywords: psoriasis, immunopathogenesis, T-lymphocytes, dendritic cells, cytokines

Кожа ассоциирована с иммунной системой и обладает необходимым составом клеток для реализации всех типов иммунных реакций [2]. Кератиноциты, клетки Лангерганса, мастоциты, гранулоциты, фибробласты, специализированные лимфоциты – продуцируют широкий спектр биологически активных соединений: молекул адгезии, медиаторов воспаления, цитокинов, факторов роста, хемокинов, интерлейкины, интерфероны.

При действии повреждающих или стимулирующих факторов кератиноциты экспрессируют интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, ФНО- α (фактора некроза опухолей- α), колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, макрофагальный), TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), интерфероны, хемокины. Привлекают Т-лимфоциты в кожу активированные клетки Лангерганса и т.д.

В коже присутствуют многие иммунокомпетентные клетки (Th 1, Th 2-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты и др., ко-

торые в норме не участвуют в иммунных процессах и вовлекаются в развитие воспалительных реакций лишь при инфекциях, повреждении, развитии стресса и т.д.

Огромное значение имеет активация иммунокомпетентных клеток при псориазе, которая наблюдается уже на ранних этапах развития заболевания.

Псориаз составляет не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [25, 26, 43]. «Болезнь цивилизации» – так характеризуют в настоящее время псориаз ввиду его значительного удельного веса в структуре заболеваний человека [6, 20, 23].

Более 3 % населения земного шара (около 80 млн человек) страдает псориазом, с одинаковой частотой мужчины и женщины [23, 26, 37].

Псориаз является распространенным, многофакторным, иммуноопосредованным хроническим заболеванием кожи [1, 30], характеризующимся гиперпролифераци-

ей кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [3, 4, 6, 17, 43].

При псориазе наряду с поражением кожи отмечаются нарушения микроциркуляции, обмена веществ, системная дезорганизация соединительной ткани, поражение суставов, внутренних органов, лимфатических узлов [22, 43].

Согласно современным представлениям, псориаз рассматривается как мультифакториальное, генетически обусловленное иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежит формирование неадекватного иммунного ответа с дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-клетками [4, 9, 12, 15, 17, 29, 43].

Центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа играют CD4⁺ Т-(хелперные) клетки (Th).

До недавнего времени превалировала концепция о существовании двух популяций Th-клеток: Th1-клетки, активированные ИЛ-12, синтезируют ИФН γ и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции [50]. Однако в настоящее время доказано существование еще одной субпопуляции Th-клеток, так называемых Th17-клеток, открытых в 2005 году. Th17-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-6, ИЛ-21 и ИЛ-22, ФНО- α [32, 41]. Эти клетки играют огромную роль в противомикробной защите, прежде всего от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов, а также в развитии аутоиммунных заболеваний и в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [14, 25].

В последние годы большое значение в развитии псориаза отводится Т-регуляторным клеткам, которые обеспечивают иммунологическую толерантность и ограничение иммунного ответа [33, 49].

Т-регуляторные клетки оказывают супрессорное действие на эффекторные Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки посредством секреции ИЛ-10 и TGF- β [9, 49]. Это реализуется при участии белка FOXP3 (ядерный фактор транскрипции-3, связанный с X-хромосомой), который является уникальным маркером Т-регуляторных лимфоцитов. Белок FOXP3 подавляет другие факторы транскрипции: NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) и NF κ B (ядерный фактор

транскрипции каппа В), которые контролируют транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-лимфоцитов, экспрессию мРНК важнейших медиаторов воспаления – цитокинов (ФНО- α , γ -интерферона, ИЛ-2 и др.), факторов роста клеток (GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИЛ-3, мембранных костимулирующих молекул CD40L (лиганд молекулы CD40) и CTLA-4 (антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4), молекул адгезии (ICAM – молекула межклеточной адгезии, VCAM – молекула адгезии эндотелия сосудов), хемокинов, и реализацию клеточного иммунного ответа при псориазе [9, 15, 49].

В ряде исследований установлено, что количество Т-регуляторных клеток и в периферической крови, и в коже больных псориазом в прогрессирующей период заболевания и в период ремиссии значительно выше, чем у здоровых лиц. Также показано, что экспрессия мРНК белка FOXP3 в псориатических очагах более чем в 3 раза интенсивнее аналогичного показателя в коже здоровых лиц. Более того, выявлена прямая связь между уровнем экспрессии мРНК белка FOXP3 в коже и количеством Т-регуляторных клеток в периферической крови и коже больных псориазом в прогрессирующем периоде [9, 33, 44].

Это свидетельствует о важной роли дефицита или дисфункции Т-регуляторных клеток в формировании неадекватного иммунного ответа при псориазе, что сопровождается активацией Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа [9, 20, 33].

Рядом авторов у больных с обострением распространенного псориаза выявлены повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, клеток с хелперной активностью, содержания иммуноглобулинов М, Е и А, циркулирующих иммунных комплексов, ФНО- α , ИЛ-2, вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов [38, 44].

Эти данные свидетельствуют о разнообразных нарушениях в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также подтверждают аутоиммунный характер заболевания [13, 38, 42].

Следует отметить важную роль дендритных клеток в патогенезе псориаза [19, 27, 48]. Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция специализированных клеток, основной функцией которых является иницирование и регуляция иммунного ответа. У человека различают две субпопуляции ДК: плазмацитоидные ДК лимфоидного происхождения и миелоидные ДК, имеющие миелоидный гемопоэ-

тический предшественник. Плазмацитоидные ДК способны синтезировать ИНФ- α , секретировать ИЛ-4 и ИЛ-10, которые участвуют в дифференцировке нативных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов в плазматиты [19, 21, 30]. Миелоидные ДК способны захватывать и презентировать чужеродные антигены Т-лимфоцитам с последующей дифференцировкой Th0 в Т-хелперы 1-го типа (Th1), 17-го типа (Th17) или Т-регуляторные клетки [27, 48]. Клетки Лангерганса считаются юными нативными формами миелоидных ДК, и локализуются в тканях, выполняющих барьерную функцию – эпидермис, эпителий кишечника и бронхов. Клетки Лангерганса способны поглощать антиген, подвергать его процессингу с последующей антигенпрезентацией.

На коже у больных псориазом обнаруживается увеличение содержания Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса [3, 18]. При этом происходит активация клеток Лангерганса, что сопровождается изменением фенотипа – утратой специфических маркеров CD207/Langerin, CD1a, появлением молекулы CD11c, продукцией ряда провоспалительных медиаторов, что ведет к пролиферации и дифференцировке антигенспецифичных лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ. Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с появления большого количества CD11c-позитивных ДК в области формирующейся псориатической папулы [9, 30, 48]. Эти клетки индуцируют воспаление в коже за счет продукции провоспалительных медиаторов – ФНО- α , индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и др., а также обеспечивают развитие Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа, секретировав цитокины ИЛ-12, ИЛ-22 и ИЛ-23 [2, 3, 12, 27, 48].

Особая роль в иммунопатогенезе псориаза в последние годы отводится Th17-лимфоцитам, которые также играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. [31, 32, 41].

При псориазе количество Th17-лимфоцитов увеличивается в очаге поражения, что сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме [33]. В коже Th17-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины – ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-22,

ИЛ-23 и др., играющие ключевую роль в патогенезе псориаза, а также стимулирующие ангиогенез и миграцию нейтрофилов [17, 18, 20, 22, 31, 47].

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [3, 18, 30, 34]. При этом заболевании обнаружена повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ , ИНФ- α [3, 6, 18, 20, 30].

Большое значение в развитии псориатической болезни принадлежит цитокинам семейства ИЛ-1, которое насчитывает 11 гомологичных цитокинов, обладающих плеiotропным характером биологической активности, регулирующих все стадии воспалительной реакции [2, 7]. Основными продуцентами ИЛ-1 в коже являются макрофаги, клетки Лангерганса, кератиноциты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, фибробласты, NK-клетки, нейтрофильные лейкоциты [7]. При этом некоторые из цитокинов синтезируются постоянно [7]. Так, ИЛ-1 α постоянно экспрессируется кератиноцитами кожи, обеспечивая обновление эпидермиса, синтез и деградацию коллагеновых волокон и гиалуроновой кислоты в дерме, активирует меланогенез [2].

В условиях воспаления ИЛ-1 индуцирует хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и экспрессию молекул межклеточной адгезии на их поверхности, пролиферацию антигенспецифических Т-лимфоцитов, фибробластов, способствует резорбции костной ткани, служит костимулирующим фактором процесса презентации антигена клетками Лангерганса наивным Т-лимфоциту [7, 18].

Внутриклеточный домен рецептора ИЛ-1 типа I обладает высокой степенью гомологии с внутриклеточным доменом толл-подобных рецепторов (TLRs). Установлено, что после связывания с лигандом TLRs через активацию адапторного белка MyD88 обеспечивают передачу сигнала к ядру клетки с высвобождением ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и транслокацией его в ядро клетки, что приводит к транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и костимулирующих молекул, опосредующих адаптивный иммунный ответ [7, 20].

Выявлено, что при псориазе снижена способность кератиноцитов к экспрессии ИЛ-1 α , в то время как экспрессия ИЛ-1 β повышена [18].

Особого внимания заслуживают ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, продуцируемые Th17-лимфоцитами [22, 25, 36].

Важная роль в патогенезе псориаза принадлежит ИЛ-6 – гликопептиду с молекулярной массой 26 кДа, состоящему из 212 аминокислот и четырех α -спиральных пучков [35]. К семейству ИЛ-6 относятся также ИЛ-11, ИЛ-31, которые оказывают провоспалительное и иммунорегуляторное действие [7].

ИЛ-6 продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α , ИФН и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13. ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. ИЛ-6 способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [5].

При псориазе ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 и ФНО- α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [11, 35]. Коротаевой Т.В. и соавторами (2011) выявлено повышение содержания ИЛ-6 при псориазическом артрите [10].

ИЛ-17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоит из 155 аминокислот, обеспечивает взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Семейство ИЛ-17 включает ИЛ-17А, В, С, D, E, F, основной функцией которых является активация синтеза провоспалительных цитокинов.

Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в участии в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. При псориазе результатом взаимодействия ИЛ-17 с его рецепторами является индукция экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммунновоспалительного процесса [22, 28, 31, 45]. Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ-17А была показана у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб (мАТ к ИЛ12/ИЛ23) [28, 40, 42].

В последнее время значительная роль в патогенезе псориаза отводится ряду интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, 19, 20, 22, 24, 26), опосредующих иммуносупрессивное действие [25, 36]. Так, ИЛ-22, который продуцируется Th17- и Th22-лимфоцитами, при псориазе нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, вызывая характерные на-

рушения в эпидермисе у больных псориазом. Это подтверждается выявлением ИЛ-22 мРНК в псориазически поврежденной коже. Более того, уровень ИЛ-22 коррелирует с тяжестью процесса у больных псориазом [24].

При псориазе внимание исследователей привлекает и ИЛ-23, принадлежащий к семейству ИЛ-12. ИЛ-23 продуцируется дендритными и другими антигенпрезентирующими клетками [30]. Он усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, что приводит к формированию акантоза в эпидермисе и характерных псориазических высыпаний на коже [18, 22, 25, 47]. Кроме того, ИЛ-23 играет важную роль в развитии псориазического артрита [42].

В последнее время показана значимая роль ИЛ-36 в развитии псориаза. Потеря ИЛ-36Ra, естественного антагониста ИЛ-36, способствует переходу заболевания в более тяжелую форму – пустулезный псориаз [46].

У больных псориазом установлено значительное повышение спонтанной продукции ФНО- α , что играет важную роль в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции кожи [25, 30, 34, 36]. В коже ФНО- α продуцируется макрофагами, кератиноцитами, нейтрофилами, тучными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, клетками Лангерганса [30, 39]. ФНО- α является мощным индуктором воспалительного ответа и ключевым регулятором врожденного иммунитета, также он участвует в процессах тканевой репарации, перестройки цитоскелета, эпидермальной дифференцировки, регуляции клеточного цикла и апоптоза, что реализуется посредством изменения экспрессии ряда генов [7, 29, 39].

ФНО- α индуцирует созревание клеток Лангерганса и их перемещение к лимфатическим узлам для дальнейшей Т-клеточной активации с формированием Т-лимфоцитов кожи [39]. Провоспалительное действие ФНО- α реализуется путем синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- γ , ТФР- β (трансформирующий фактор роста- β) [30, 39].

Brezinski E.A. и соавторы (2014) выявили у больных псориазом и псориазическим артритом эндотелиальную дисфункцию, повышение проницаемости капилляров, снижение эластичности артерий и показали, что применение ингибиторов ФНО- α значительно улучшает состояние эндотелия у этих пациентов [16].

ФНО- α непосредственно участвует в формировании характерных псориазических высыпаний за счет активации пролиферации кератиноцитов и предотвращения

их апоптоза посредством увеличения количества рецепторов вазоинтестинального пептида (VIP), активации ингибитора активатора плазминогена 2-го типа и ингибитора сериновой протеазы [30].

Установлено, что повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови, очагах поражения коррелирует с увеличением площади высыпаний и тяжестью клинических проявлений у больных псориазом [39].

Также выявлено, что ФНО- α стимулирует высвобождение матриксных металлопротеиназ, которые разрушают соединительную ткань и вызывают повреждение суставов, что подтверждается повышением уровня ФНО- α в синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке больных псориатическим артритом [28].

В результате накопленных знаний разработан широкий арсенал лекарственных препаратов, ингибирующих ФНО- α , и успешно применяющихся для лечения средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита – инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт и др. [2, 5, 36, 39].

Немаловажную роль в развитии псориатической болезни играет генетическая предрасположенность к заболеванию, в которой существенное значение имеют гены цитокинов, основных медиаторов иммунного ответа [12, 43, 45]. Так, в последнее десятилетие было обнаружено более десяти локусов «PSORS», расположенных на разных хромосомах и содержащих несколько генов-кандидатов [12].

Генетический полиморфизм rs12188300 гена IL12B, кодирующего белок p40, является новым генетическим маркером псориаза и псориатического артрита [9]. Также выявлена ассоциация полиморфного маркера C-590T гена IL-4 с псориатическим артритом [8].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли иммунной системы в развитии псориатической болезни. Глубокое изучение иммунологических механизмов развития псориаза позволит найти новые эффективные методы ее лечения, а значит, и пути повышения качества жизни данной категории пациентов.

Список литературы

1. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 2. – С. 36–38.
2. Катунина О.Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25–30.
3. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг // Вестн. Дерматол. и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.

4. Лукьянов А.М. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза / А.М. Лукьянов, В.А. Малютин, Т.А. Сикорская // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 19–24.

5. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 5–14.

6. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19–25.

7. Симбирцев А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии / А.С. Симбирцев // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 44–50.

8. Смольникова М.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов IL4 (C-590T) и IL10 (C-597A) с псориатическим артритом / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 85, № 3. – С. 190–193.

9. Хайрутдинов В.Р. Роль CD 11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза / В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 58–64.

10. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логина, А.А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 27–32.

11. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dahlqvist // Clin. Exp. Rheumatol., 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 120–123.

12. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French] / M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al.] // Pathologie Biologie. – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 10–23.

13. Azarsiz E. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. / E. Azarsiz, I. Ertam, N. Karaca [et al.] // Minerva Medica. – 2012. – Vol. 103, № 3. – P. 183–187.

14. Bettelli E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy / Bettelli E., T. Korn, V.K. Kuchroo // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19(6). – P. 652–657.

15. Bovenschen H.J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp, R. Woestenrenk // Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – Vol. 131(9). – P. 1853–1860.

16. Brezinski E.A. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. [Review] / E.A. Brezinski, M.R. Follansbee, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // Current Pharmaceutical Design. – 2014. – Vol. 20(4). – P. 513–528.

17. Cai Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // Cellular & Molecular Immunology. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 302–309.

18. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // International Journal of Dermatology. 2012. – Vol. 51(4). – P. 389–395. UI: 22435425

19. Cools N. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? // N. Cools, A. Petrizzo, E. Smits // Immunotherapy. – 2011. – Vol. 3 (10). – P. 1203–1222.

20. Farkas A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. [Review] / A. Farkas, L. Kemeny // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 215–218.

21. Fitzgerald-Bocarsly P. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history / P. Fitzgerald-Bocarsly, J. Dai, S. Singh // Cytokine Growth Factor Rev. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 3–19.

22. Frleta M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I.B. McInnes // Current Rheumatology Reports. – 2014. – Vol. 16(4). – P. 414.

23. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 535–572.

24. Hao J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. [Review] / J.Q. Hao // *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 94–99.
25. Jabbari A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2011. – Vol. 146 (1). – P. 17–30.
26. Janowski K., Steuden S., Petrzak A., Krasowska D., Gradus I., Chodorowska G. Social support and adaptation to the disease in men and women with psoriasis // *Arch Dermatol Res*. – 2012. – Vol. 304. – P. 421–432.
27. Kim T.G. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. [Review] / T.G. Kim, D.S. Kim, H.P. Kim [et al.] // *BMB reports*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 60–68.
28. Krueger J.G. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 145–154.
29. Lima Ede A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. [Review] / Ede A. Lima, Mde A. Lima // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2011. – Vol. 86 (6). – P. 1151–1158.
30. Lowes M.A. Immunology of psoriasis. [Review] / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 227–255.
31. Lynde C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. [Review] / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 141–150.
32. Martin D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 1. – P. 17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.
33. Mattozzi C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.] // *Dermatology*. – 2013. – Vol. 227, № 2. – P. 134–145.
34. Michalak-Stoma A. Cytokine network in psoriasis revisited. [Review] / A. Michalak-Stoma, A. Pietrzak, J.C. Szepietowski, A. Zalewska-Janowska // *European Cytokine Network*. – 2011. – Vol. 22(4). – P. 160–168.
35. Mihara M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clinical Sci (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 143–159.
36. Nograles K.E. Anti-cytokine therapies for psoriasis. [Review] / K.E. Nograles, J.G. Krueger // *Experimental Cell Research*. – 2011. – Vol. 317(9). – P. 1293–1300.
37. Onumah N. Psoriasis and its comorbidities / N. Onumah, L.H. Kircik // *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. – 2012. – Vol. 11(5 Suppl). – P. 5–10.
38. Ovcina-Kurtovic N. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease / N. Ovcina-Kurtovic, E. Kasumagic-Halilovic // *Medicinski Arhiv*. – 2010. – Vol. 64(1). – P. 28–29.
39. Patel R. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. [Review] / R. Patel, J.M. Cafardi, N. Patel // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2011. – Vol. 11(10). – P. 1341–1359.
40. Patel D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.D. Patel, D.M. Lee, F. Kolbinger, C. Antoni // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72 (Suppl. 2). – P. 116–123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.
41. Qu N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.] // *Clin Devel Immunol*. – 2013.
42. Quatresooz P. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer / P. Quatresooz, T. Hermanns-Le, G.E. Pierard // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. – 2012. – P. 147–413.
43. Raju S.S. Psoriasis and lasting implications / Raju S.S. // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10, № 21. – P. 75–77.
44. Richetta A.G. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi, S. Giancristoforo // *European Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 21(3). – P. 344–348.
45. Sonder S.U. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis / S.U. Sonder, A. Poun, H.L. Ha [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2012. – Vol. 188, № 12. – P. 5906–5914.
46. Towne J.E. IL-36 in psoriasis. [Review] / J.E. Towne, J.E. Sims // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 486–490.
47. Wada Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – e35069.
48. Yoshiki R. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing T cells. / R. Yoshiki, K. Kabashima, T. Honda [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134, № 7. – P. 1912–1921.
49. Yun W.J. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun // *Ann dermatol*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 397–403.
50. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // *Clin Sci (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 11. – P. 487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.

References

1. Ajvazjan A.A. Psoriaz immuno-zavisimoe zaboлевanie // *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2014. no. 2. pp. 36–38.
2. Katunina O.R. Provospalitelnye citokiny IL-1 i FNO- α v ochagah porazhennoj kozhi bolnyh psoriazom / O.R. Katunina, A.V. Rezakina // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011. no. 4. pp. 25–30.
3. Kubanova A.A. Immunnye mehanizmy psoriaza. Novye strategii biologicheskoy terapii / A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, Dzh.F. Nikolas, L. Pjuig // *Vestn. Dermatol. i venerologii*. 2010. no. 1. pp. 35–47.
4. Lukjanov A.M. Sovremennye predstavlenija ob immunopatogeneze psoriaza / A.M. Lukjanov, V.A. Maljutin, T.A. Sikorskaja // *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2013. no. 6. pp. 19–24.
5. Nasonov E.L. Novye napravlenija farmakoterapii revmaticheskikh zaboлевanij ingibicija interlejkina 6 i interlejkina 17 // *Sovremennaja revmatologija*. 2013. no. 3. pp. 5–14.
6. Pinegin B.V. Rol kletok immunoj sistemy i citokinov v razvitijs psoriaza / B.V. Pinegin, O.L. Ivanov, V.B. Pinegin // *Rossijskij zhurnal koznyh i venericheskikh boleznej*. 2013. no. 3. pp. 19–25.
7. Simbircev A.S. Novye vozmozhnosti primenenija citokinov v dermatologii i kosmetologii / A.S. Simbircev // *Vestnik jesteticheskoy mediciny*. 2010. T. 9, no. 2. pp. 44–50.
8. Smolnikova M.V. Asociacija polimorfnyh markerov genov IL4 (C-590T) i IL10 (C-597A) s psoriaticeskimi artritom / M.V. Smolnikova, S.V. Smirnova // *Bjulleten VSNC SO RAMN*. 2012. T. 85, no. 3. pp. 190–193.
9. Hajrutdinov V.R. Rol CD 11c-pozitivnyh dendritnyh kletok v patogeneze psoriaza / V.R. Hajrutdinov // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012. no. 3. pp. 58–64.
10. Citokinovyj profil pri psoriaticeskom artrite: poisk vzaimosvjazej s vospaleniem i reologicheskimi svojstvami krovi / T.V. Korotaeva, E.Ju. Loginova, A.A. Novikov [i dr.] // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2011. no. 1. pp. 27–32.
11. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dahlqvist // *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2009. Vol. 27, no. 1. pp. 120–123.
12. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French] / M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al.] // *Pathologie Biologie*. 2014. Vol. 62, no. 1. pp. 10–23.
13. Azarsiz E. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. / E. Azarsiz, I. Ertam, N. Karaca [et al.] // *Minerva Medica*. 2012. Vol. 103, no. 3. pp. 183–187.
14. Bettelli E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy / Bettelli E., T. Korn, V.K. Kuchroo // *Curr. Opin. Immunol.* 2007. Vol. 19(6). pp. 652–657.
15. Bovenschen H.J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are

found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp, R. Woestenrenk // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131(9). pp. 1853–1860.

16. Brezinski E.A. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. [Review] / E.A. Brezinski, M.R. Follansbee, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. Vol. 20(4). pp. 513–528.

17. Cai Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // *Cellular & Molecular Immunology*. 2012. Vol. 9, no. 4. pp. 302–309.

18. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // *International Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 51(4). P. 389–395. UI: 22435425

19. Cools N. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? / N. Cools, A. Petrizzo, E. Smits // *Immunotherapy*. 2011. Vol. 3 (10). pp. 1203–1222.

20. Farkas A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. [Review] / A. Farkas, L. Kemeny // *International Immunopharmacology*. 2012. Vol. 13, no. 2. pp. 215–218.

21. Fitzgerald-Bocarsly P. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history / P. Fitzgerald-Bocarsly, J. Dai, S. Singh // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008. Vol. 19 (1). pp. 3–19.

22. Frleta M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I.B. McInnes // *Current Rheumatology Reports*. 2014. Vol. 16(4). pp. 414.

23. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology // *Clin. Dermatol*. 2007. Vol. 25, no. 6. P. 535–572.

24. Hao J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. [Review] / J.Q. Hao // *Inflammation*. 2014. Vol. 37, no. 1. pp. 94–99.

25. Jabbari A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] / A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2011. Vol. 146 (1). pp. 17–30.

26. Janowski K., Steuden S., Petrzak A., Krasowska D., Gradus I., Chodorowska G. Social support and adaptation to the disease in men and women with psoriasis // *Arch Dermatol Res*. 2012. Vol. 304. pp. 421–432.

27. Kim T.G. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. [Review] / T.G. Kim, D.S. Kim, H.P. Kim [et al.] // *BMB reports*. 2014. Vol. 47, no. 2. pp. 60–68.

28. Krueger J.G. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2012. Vol. 130, no. 1. pp. 145–154.

29. Lima Ede A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. [Review] / Ede A. Lima, Mde A. Lima // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011. Vol. 86 (6). pp. 1151–1158.

30. Lowes M.A. Immunology of psoriasis. [Review] / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. pp. 227–255.

31. Lynde C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. [Review] / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Vol. 71, no. 1. pp. 141–150.

32. Martin D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. 2013. Vol. 133, no. 1. pp. 17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.

33. Mattozzi C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.] // *Dermatology*. 2013. Vol. 227, no. 2. pp. 134–145.

34. Michalak-Stoma A. Cytokine network in psoriasis revisited. [Review] / A. Michalak-Stoma, A. Pietrzak, J.C. Szepietowski, A. Zalewska-Janowska // *European Cytokine Network*. 2011. Vol. 22(4). pp. 160–168.

35. Mihara M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clinical Sci (Lond)*. 2012. Vol. 122, no. 4. pp. 143–159.

36. Nograles K.E. Anti-cytokine therapies for psoriasis. [Review] / K.E. Nograles, J.G. Krueger // *Experimental Cell Research*. 2011. Vol. 317(9). pp. 1293–1300.

37. Onumah N. Psoriasis and its comorbidities / N. Onumah, L.H. Kircik // *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2012. Vol. 11(5 Suppl). pp. 5–10.

38. Ovcina-Kurtovic N. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease / N. Ovcina-Kurtovic, E. Kasumagic-Halilovic // *Medicinski Arhiv*. 2010. Vol. 64(1). pp. 28–29.

39. Patel R. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. [Review] / R. Patel, J.M. Cafardi, N. Patel // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011. Vol. 11(10). pp. 1341–1359.

40. Patel D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.D. Patel, D.M. Lee, F. Kolbinger, C. Antoni // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72 (Suppl 2). pp. 116–123. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.

41. Qu N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.] // *Clin Devel Immunol*. 2013.

42. Quatresooz P. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer / P. Quatresooz, T. Hermanns-Le, G.E. Pierard // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2012. pp. 147–413.

43. Raju S.S. Psoriasis and lasting implications / Raju S.S. // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. Vol. 10, no. 21. pp. 75–77.

44. Richetta A.G. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi, S. Giancristoforo // *European Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 21(3). pp. 344–348.

45. Sonder S.U. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis / S.U. Sonder, A. Paun, H.L. Ha [et al.] // *Journal of Immunology*. 2012. Vol. 188, no. 12. pp. 5906–5914.

46. Towne J.E. IL-36 in psoriasis. [Review] / J.E. Towne, J.E. Sims // *Current Opinion in Pharmacology*. 2012. Vol. 12, no. 4. pp. 486–490.

47. Wada Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2012. Vol. 7, no. 4. :e35069.

48. Yoshiki R. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing T cells. / R. Yoshiki, K. Kabashima, T. Honda [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2014. Vol. 134, no. 7. pp. 1912–1921.

49. Yun W.J. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun // *Ann dermatol*. 2010. Vol. 22, no. 4. pp. 397–403.

50. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // *Clin Sci (Lond)*. 2012. –Vol. 122, no. 11. pp. 487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.

Рецензенты:

Имельбаева Э.А., д.б.н., профессор кафедры лабораторной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа;

Хайруллина Р.М., д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая лабораторией иммунологии с отделением клинической иммунологии, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», главный внештатный иммунолог Министерства здравоохранения республики Башкортостан, г. Уфа.

УДК 616-006.04

РАК ЖЕЛУДКА: ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА**Наумова Л.А., Осипова О.Н.***Медицинский институт, ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, e-mail: naumoval@yandex.ru*

Обзор обобщает и систематизирует современные представления о молекулярно-генетических механизмах патогенеза рака желудка, рассматривает генотоксические и эпигеномные механизмы модификации хромосом, обуславливающие нарушение статуса онкогенов и генов-супрессоров, а также важнейших сигнальных путей, определяющих нарушение процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, содержит данные о молекулярно-генетических особенностях кишечного и диффузного типов рака желудка. Среди генотоксических повреждений рассматриваются характерные для рака желудка геномные (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомные мутации, возникающие вследствие делеции, амплификации или транслокации генов. Особое внимание уделено эпигеномным механизмам повреждения хромосом, в частности, метилированию ДНК и изменению профиля РНК, определяющих разработку новой стратегии лечения рака желудка. В целом обзор отражает современное представление о раке желудка как гетерогенном заболевании с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, которые определяются субтипспецифическими эпигеномными изменениями и уникальными генетическими мутациями.

Ключевые слова: желудочный канцерогенез, генотоксические и эпигеномные механизмы модификации хромосом

GASTRIC CANCER: THE SEPARATE MECHANISMS OF PATHOGENESIS**Naumova L.A., Osipova O.N.***Medical Institute, Surgut State University of KHMAO-Yugra, Surgut, e-mail: naumoval@yandex.ru*

This review summarizes and systematizes the current understanding about the molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of gastric cancer, reviews genetic and epigenetic mechanisms of modification of chromosomes that contribute a violation of the status of oncogenes and tumor suppressor genes, and also the most important signaling pathways that determine the violation of the processes of cells proliferation, differentiation and apoptosis, presents data about the molecular genetic features of intestinal and diffuse types of gastric cancer. Among genetic damage are considered typical for gastric cancer genome (chromosome number change, or aneuploidy) and chromosomal mutations arising from deletion, amplification or translocation of genes. Particular attention is given to epigenetic mechanisms of chromosome damage, including DNA methylation and changes in microRNA profile determining the development of a new strategy of the treatment of gastric cancer. Overall, the review reflects the current understanding of gastric cancer as a heterogeneous disease with a variety of molecular and histological subtypes, which are determined by subtypespecific epigenetic changes and unique genetic mutations.

Keywords: gastric carcinogenesis, genotoxic and epigenetic mechanisms of chromosomes modification

Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО), характеризуется диагностикой на поздних стадиях заболевания вследствие позднего появления клинических симптомов, что значительно ограничивает эффективность проводимого лечения [5; 6; 8; 9; 12; 15; 16].

Патогенез РЖ характеризуется как многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений – генных (функциональные однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к заболеванию), геномных (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомных мутаций (изменение структуры хромосом), а также эпигеномного ремоделирования хромосом (метилирование ДНК, модификация гистонов, изменение микроРНК-профиля), ведущих к нарушению регуляции важнейших сигнальных путей клетки, изменению ответной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, что

и определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК и апоптоза и ведет к развитию РЖ [9; 12; 15; 20; 22].

Генетические аспекты желудочного канцерогенеза. При РЖ выявляются три фенотипа геномной нестабильности – хромосомная и микросателлитная нестабильность, которые могут сосуществовать, и метилирование ДНК. **Хромосомная нестабильность** – наиболее распространенный тип геномной нестабильности в солидных опухолях (частота хромосомных aberrаций при РЖ достигает 84%), который характеризуется грубыми хромосомными аномалиями с изменением содержания ДНК за счет потери или приобретения целых хромосом (анеуплоидия) или изменения только части хромосом вследствие транслокации, амплификации или делеции (утрата гетерозиготности), ведущих к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров, генов, отвечающих за репарацию ДНК или развитие апоптоза [9; 12; 15].

При РЖ самая высокая частота потери гетерозиготности отмечается в хромосомах 17p (вовлечение гена TP53), 18q (гены DCC, APC, SMAD2), 5q (гены APC, MCC), а также 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p и других. Потеря гетерозиготности TP53 может относиться к ранним событиям в желудочном канцерогенезе, так как отмечена ее значительная корреляция с предопухолевыми изменениями (дисплазией) в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Статус P53 связан с онко-супрессором p21, ингибирующим репликацию ДНК [15].

При РЖ кишечного типа (КРЖ) чаще наблюдается увеличение числа копий генов в хромосомах 8q, 17q и 20q, при РЖ диффузного типа (ДРЖ) – 12q и 13q [9; 12; 15].

Каждый гистологический тип и отдельный случай РЖ характеризуется уникальными проявлениями хромосомной нестабильности, что во многом зависит от географии проживания, возраста пациентов (у пожилых отсутствуют хромосомные aberrации, выявляемые у молодых) и отражает результат взаимодействия генов и факторов среды в генезе заболевания, а также определяет его клинические особенности [9; 12].

Появление гибридных генов при транслокации больше известно в гематологии (например, филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе) и значительно меньше при солидных опухолях. При РЖ вследствие инверсии образуется гибридный ген SLC1A2-CD44, белок которого, вероятно, вызывает отклонения в метаболических путях клетки и изменения ее дифференцировки. Открыт также новый гибридный белок с участием гена ROS1 (SLC34A2-ROS1), в норме кодирующего трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Последний вариант хромосомной нестабильности обнаруживается менее чем у 1% пациентов, но имеет большое значение для правильной терапевтической тактики – при его лечении могут использоваться низкомолекулярные ингибиторы киназы [12; 15].

Примером хромосомной нестабильности при РЖ является также амплификация гена HER2 (HER2/neu или C-erbB-2) – представителя семейства гомологичных трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста, обладающих тирозинкиназной активностью. Частота этой мутации при РЖ достигает 20%. В большинстве работ избыточная мембранная экспрессия c-erbB-2 обнаруживается при КРЖ и ассоциируется с плохим прогнозом, определение экспрессии c-erbB-2 имеет значение для назначения моноклональных антител (трастузумаб), блокирующих эти рецепторы [1; 3; 12].

К количественным и структурным изменениям хромосом могут приводить дисфункция теломер, дефекты сегрегации хромосом, нарушения регуляции клеточного цикла и репарации ДНК в checkpoint, а также влияние факторов среды (Helicobacter (H.) pylori-инфекция, курение, нитраты) при наличии генетической предрасположенности [9].

Тонкие механизмы появления хромосомной нестабильности в значительной степени неизвестны, предположительно – это aberrантная экспрессия, мутации и/или полиморфизмы митотических генов. При РЖ часто выявляется амплификация и сверхэкспрессия aurora kinase A (AURKA, локализация – 20q13) – киназы, регулирующей клеточный цикл и, вероятно, участвующей в формировании микротрубочек и/или стабилизации полюса веретена и обеспечивающей равное разделение хромосом между дочерними клетками. Избыточная экспрессия AURKA приводит к неполному цитокинезу, образованию многоядерных и многополюсных веретен деления, а также к значительному увеличению уровня микроРНК, прямому воздействию на β-катенин/TCF-транскрипционный комплекс (циклин D1, c-MYC, c-MYC-связывающий белок, CLDN1, FGF18, VEGF). При РЖ также обнаружена сверхэкспрессия других важных регуляторов клеточного цикла – CCNB1, CCNE1, PTTG1 и PLK, которая ассоциируется с плохим прогнозом [9].

Микросателлитная нестабильность (MSI) рассматривается как второй фенотип геномной нестабильности и обнаруживается в 25–50% случаев sporадического РЖ. Микросателлиты – участки ДНК из коротких повторов длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов – разбросаны по всему геному и характеризуются индивидуальной вариативностью вследствие происходящих в этих локусах мутаций. У пациентов с фенотипом MSI определяется высокая частота ошибок репликации (replication errors) в результате вставок/делеции нуклеотидов в микросателлитных повторах, которые возникают вследствие дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Инактивация или дефицит одного или нескольких генов MMR (вследствие мутаций или эпигенетических изменений), в частности, MLH1 или MSH2, индуцирует развитие MSI-фенотипа, что приводит к дополнительным мутациям, или нарастанию генетической нестабильности и развитию опухоли. В случаях с высоким уровнем MSI, который больше характерен для КРЖ, мутациям подвергается одновременно множество генов-мишеней, отвечающих за кле-

точный цикл и апоптоз – TGFβRII, IGFIIR, TCF4, RIZ, BAX, CASPASE5, FAS, BCL10, APAF1 и др. [7; 9; 10; 12; 17].

Эпигеномные изменения в патогенезе РЖ имеют огромное значение и уже достаточно хорошо изучены. Эпигенетическую нестабильность генома связывают с метилированием ДНК, модификацией гистонов и изменением профиля микроРНК [15].

Метилирование ДНК рассматривается как третий фенотип геномной нестабильности и представляет собой процесс модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидных последовательностей, обусловленный присоединением метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. В основе метилирования лежит повышение активности ДНК-метилтрансфераз – DNMT1, DNMT3a или DNMT3b [13; 21]. Метилирование CpG-динуклеотида встречается часто, но за пределами промоторных участков и не влияет на транскрипцию промоторных генов, поэтому его делят на физиологическое (возраст-зависимое, или тип А; такому метилированию могут подвергаться гены ERα, N33, MXOD, а также гены APC, E-кадгерина, DAP-киназы в нормальной слизистой оболочке желудка и толстой кишки) и патологическое (опухоль-ассоциированное, или тип С). В зависимости от количества подвергшихся метилированию генов (может происходить параллельное гиперметилирование нескольких генов) его также различают по степеням [7; 21].

Метилирование влияет на процессы регуляции экспрессии генов и поддержание стабильности генома. В желудочном канцерогенезе метилирование ДНК – один из важных механизмов инактивации генов-супрессоров – TGFβRI, TIMP-3, Rb, p15, p16, COX-2, APC, CDH1, DKK3, PTEN, MGMT, TFP12, SACNA2D3, что обуславливает нарушение различных сигнальных клеточных путей, в частности, p16^{INK4A}/Rb/CDK4; APC/катенин/E-кадгерин. Особое значение имеет метилирование гена MLH1 (отвечающего за репарацию ДНК), ассоциирующееся с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [1; 7; 9; 10; 12; 13; 15; 17; 23].

Большое клиническое значение может иметь установление профиля метилирования при предопухолевых изменениях в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Исследование ряда генов (APC, COX-2, DAP-киназа, E-кадгерин, GSTP1, hMLH1, MGMT, p16, p14, RASSF1A, THBS1, TIMB3) в образцах СОЖ при хроническом гастрите, кишечной метаплазии, аденоме и РЖ показало, что метилирование генов GSTP1, RASSF1A имело

место только при РЖ, частота метилирования всех остальных генов при РЖ была выше, но с наибольшей частотой при РЖ метилированию подвергались гены COX-2, p16, hMLH1. В сравнении с кишечной метаплазией при РЖ чаще отмечено метилирование DAP-киназы и генов p16 и p14, частота метилирования E-кадгерина и MLH1 при них оказалась сопоставима [7].

Определенную хронологию в канцерогенезе, вероятно, имеет метилирование генов APC, E-кадгерина, p15, p16, выявляемое как в нормальной ткани СОЖ и слизистой оболочке толстой кишки, так и при РЖ и колоректальном раке (КРР). Большую роль в желудочном канцерогенезе может играть метилирование интегрин α4, частота которого достигает 87%, в нормальной ткани интегрин α4 ответственен за межклеточные взаимодействия и адгезию с ЭЦМ, восстановление его экспрессии подавляет метастатический потенциал опухоли [13].

Метилирование гена костного морфогенетического белка (BMP-2) отсутствует в образцах нормальной СОЖ и определяется в 42,9% случаев при РЖ в целом и в 60,7% – при ДРЖ, что может отражать его существенную роль в желудочном канцерогенезе. Ген BMP-2 участвует также в развитии КРР и рака предстательной железы, мутации его рецепторов (BMPRIa и Smad4) определяются при ювенильном полипозе, который ассоциируется с высоким риском развития РЖ [21].

BMP-2 – представитель семейства трансформирующего фактора роста бета (TGFβ), проявляет свое действие через рецепторы серин-треонин киназы I и II типа. Впервые он был описан как фактор, вызывающий образование кости и хряща, позднее установлено его важное значение в морфогенезе органов пищеварительной системы (желудка, толстой кишки). BMP-2 ингибирует рост клеток (через активацию сигнального пути p21/WAF1/CIP1), инициируя их дифференцировку; потеря экспрессии BMP-2 ассоциируется с нарушением дифференцировки желудочных эпителиоцитов и их постоянным делением. В нормальной СОЖ высокая экспрессия BMP-2 определяется преимущественно в основании желудочных желез, там, где преобладают главные клетки, предполагается, что он активирует экспрессию пепсиногена-II. Экспрессия BMP-2 ассоциируется также с активацией E-кадгерина, поэтому восстановление (деметилирование) BMP-2, теоретически может иметь большое значение в лечении РЖ [21].

N-терминальные концы гистонов (структурных белков хроматина) также мо-

гут подвергаться модификации путем метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования и ряда других реакций, что влияет на активность транскрипции генов [15].

Таким образом, метилирование ДНК – важнейший механизм транскрипционного молчания многих важных генов и, по сути, альтернатива (можно сказать – эквивалент) генетических дефектов, но, в отличие от генетических, эпигенетические изменения ДНК, к которым относится метилирование, обратимы и могут стать важной терапевтической мишенью [14]. Уже проводятся исследования по применению ферментов-ингибиторов, в частности, направленных на подавление функции метилтрансфераз. Теоретически ферменты-ингибиторы должны подавлять рост опухолевых клеток, индуцировать их дифференцировку и апоптоз [7; 13; 15; 21].

Новым эпигенетическим влиянием в патогенезе РЖ и других ЗНО стало открытие микроРНК [4; 12; 15; 23].

МикроРНК – это короткие (менее 24 нуклеотидов в длину) устойчивые некодируемые РНК-сегменты, оказывающие глубокий физиологический эффект путем регулирования экспрессии генов-мишеней. МикроРНК могут действовать через ингибирование трансляции, а также изменять статус метилирования генов. Нарушение микроРНК-профиля влияет на экспрессию онкогенов и генов-супрессоров как положительно, так и отрицательно. В настоящее время выявлено более 900 микроРНК, предполагается, что ими регулируется до 30% генов в геноме человека [4; 12; 15; 23].

Главная черта злокачественного роста – увеличение клеточной пролиферации. Ускорение клеточного цикла требует активации циклин-зависимых киназ (CDKs) и транскрипции генов соответствующей фазы цикла. Помимо циклинов деятельность CDKs регулируется целым классом молекул известных как ингибиторы CDKs – это семейство белков p16 (p15, p16, p18, p19) и p21 (p21, p27, p28, p57). TGFβ (трансформирующий фактор роста бета) также влияет на клеточный цикл через усиление регулирующего влияния p21 и подавление транскрипции. TGFβ сигнальный путь индуцирует также RUNX3, который взаимодействует с FoxO3a/ FKHRL1, активирует проапоптотический белок Bim и индуцирует апоптоз клеток. Активация кластеров микроРНК miR-106b и miR-93 при РЖ подавляет эффекты TGFβ – экспрессию p21 и TGFβ-индуцированный апоптоз. Вместе с тем известны miR-15b, miR-16, miR-34 и miR-181b, подавляющие антиапоптотиче-

ский белок Bcl2 и позитивно регулирующие апоптоз. При РЖ отмечается также эпигенетическое молчание микроРНК-129-2, регулирующей апоптоз, вероятно, за счет изменения соотношения проапоптотических и антиапоптотических членов семейства Bcl2, восстановление экспрессии микроРНК-129-2 вызывает апоптоз в клетках опухоли [23].

Потеря экспрессии микроРНК-449 при РЖ приводит к снижению экспрессии нескольких генов-супрессоров, в частности – p53 и p21. Каждая из молекул микроРНК отвечает за функционирование десятков генов-мишеней. По сути, микроРНК – это уникальный механизм координации процесса функционирования генов, который может стать новой терапевтической мишенью при РЖ [12; 15].

Полиморфизмы единичного нуклеотида в кандидатных генах являются естественными генетическими вариациями, которые возникают с различной частотой в разных этнических популяциях. Вариации единичного нуклеотида могут влиять на профиль экспрессии генов и приводить к повышенному риску развития различных заболеваний, включая РЖ. Высокотехнологичный генетический анализ позволяет широко выявлять генетические полиморфизмы, повышающие риск развития РЖ [12]. Так, исследования полиморфизма генов, участвующих в воспалительной реакции показали, что *H. pylori*-инфекция может приводить к различным фенотипам болезни – хроническому атрофическому гастриту, язвенной болезни и РЖ. Вместе с тем, у большинства людей, инфицированных *H. pylori*, не возникает существенных клинических последствий, РЖ развивается менее чем у 0,5% *H. pylori*-инфицированных людей [15].

Определяющим фактором в развитии того или иного фенотипа болезни при инфицировании *H. pylori* оказался полиморфизм гена IL1β. IL1β является мощным провоспалительным цитокином и ингибитором желудочной секреции. Ключевая роль этого цитокина в опухолевой прогрессии доказана на трансгенных мышах даже при отсутствии *H. pylori*-инфекции, присоединение которой лишь ускоряет развитие патологических изменений и доказывает важность влияния среды. Таким образом, полиморфизм в кластере гена IL1 (кодирующем также IL1α, IL1β и IL-1RN) связан с повышенным риском развития предраковой атрофии СОЖ и гипохлоргидрии в ответ на *H. pylori*-инфекцию [12; 15].

Повышенная генерация активных форм кислорода и оксида азота клетками вос-

палительного инфильтрата при *H. pylori*-инфекции ведет к окислительному повреждению ДНК (увеличению одонитевых разрывов, сшивке ДНК), прямой мутации TP53, ингибированию апоптоза вследствие нитрозолирования каспаз и прогрессированию ангиогенеза; функциональная перегруженность систем репарации ДНК в условиях персистирующего воспаления в СОЖ ведет к неэффективности репарации, накоплению новых мутаций и полиморфизмов и опухолевой трансформации [9; 12; 15].

В последние годы внимание исследователей обращено еще к одному провоспалительному цитокину – IL17, который продуцируется Т-хелперами и другими клетками воспалительного инфильтрата (Т-киллерами, нейтрофилами, CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами) и участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе аутоиммунных, а также РЖ и рака других органов локализаций – КРР, рак яичников, молочной железы, поджелудочной железы [12].

В японской популяции выявлена статистически значимая связь между развитием ДРЖ и полиморфизмами гена PSCA. С помощью функционального анализа установлено, что белок PSCA ингибирует пролиферацию эпителиоцитов, экспрессируется в области железистых крипт стволовой клеткой-предшественницей, которая предположительно является цитогенетическим источником развития ДРЖ, но в образцах ткани РЖ его экспрессия подавлена [12].

Функциональным следствием генетической вариации гена MUC1 становится снижение экспрессии этого белка и увеличение риска развития РЖ. MUC1, как и другие муцины, взаимодействует с *H. pylori* на поверхности желудочного эпителия, ослабляя воспалительный ответ организма, негативно регулирует передачу сигнала через Toll-подобные рецепторы и подавляет развитие воспалительной реакции в ответ на *H. pylori*-инфекцию через ингибирование IL-8 и NF- κ B (ядерный фактор транскрипции каппа Би). При снижении экспрессии MUC1 *H. pylori* непосредственно взаимодействует с желудочными эпителиоцитами и вызывает неконтролируемое хроническое воспаление с последующими генотоксическими эффектами, что отражает важную роль MUC1 в инициации и прогрессировании РЖ [12; 15].

Достижения в молекулярной онкологии позволили выявить широкий спектр молекулярно-генетических аномалий, ассоциирующихся с РЖ. Среди недавно выявленных мутаций, ассоциирующихся с РЖ, мутации гена онкосупрессора FAT4 (FAT4 – пред-

ставитель семейства кадгеринов, частота мутации при РЖ 5%), гена ARID1A (высокая частота мутаций), выявлен ряд мутаций в новых генах (в частности, MLL, KMT2C), о функции которых еще очень мало известно [12; 17].

К настоящему времени известны не только изменения статуса отдельных онкогенов или генов-супрессоров при РЖ, но и установлены альтернативные сигнальные клеточные пути, участвующие в желудочном канцерогенезе. В дальнейшем эти сигнальные пути могут стать основной мишенью в лечении РЖ [14; 19]. По сути, при канцерогенезе нарушаются молекулярные пути, лежащие в основе нормального органогенеза. Пролиферация, дифференцировка клеток и апоптоз определяют как органогенез, так и канцерогенез, в частности, скоординированная регуляция апоптоза имеет решающее значение для формирования соответствующей архитектоники тканей и органов, а его подавление является одной из основных характеристик злокачественного роста [14].

Центральное место в патогенезе РЖ, как и опухолей других локализаций, занимает мутация гена p53, или уже упоминавшийся P53-путь.

TGF β -путь. TGF β , являясь многофункциональным цитокином, контролирует клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и иммунные реакции. На ранних стадиях РЖ TGF β ведет себя как супрессор опухоли, на поздних стадиях – способствует инвазии и метастазированию. TGF β -сигнальный путь состоит из рецепторов I и II типа и Smad4 белков. Потеря ответа на TGF β может быть связана с нарушением регуляции рецепторов, метилирование которых возможно уже на стадии дисплазии СОЖ, и блокированием сигнального пути TGF β /Smad. TGF β индуцирует RUNX3 – транскрипционный фактор, позитивно регулирующий экспрессию BIM и p21, негативно – Wnt-сигнальный путь и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Потеря экспрессии RUNX3 при РЖ вследствие аномального метилирования или действия микроРНК коррелирует с нарушением дифференцировки клеток, прогрессией опухоли, увеличением метастатического потенциала и плохим прогнозом. Спорадический ДРЖ ассоциируется с нарушениями функции генов RUNX3; CDH1; FGFR2/KSAM; CDKN2A [1; 15].

Wnt-сигнальный путь регулирует несколько биологических процессов – полярность, адгезию и рост клеток, и делится в свою очередь на два пути. Первый путь связан со стабилизацией β -катенина, который

играет важную роль в инвазии и метастазировании РЖ и может быть хорошим индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с β -катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной полярности и также ассоциируется с развитием РЖ. В свою очередь накопление и высокий внутриядерный уровень β -катенина может быть связан с инактивацией гена APC, играющего важную роль в раннем развитии опухоли, в том числе РЖ. Мутации APC чаще выявляются при умеренно дифференцированной аденокарциноме желудка [15].

NF-kb- путь является критическим регулятором клеточного пролиферативного ответа на стресс и воспаление. NF-kb может активировать гены в ответ на воздействие свободных радикалов кислорода, ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), ИЛ-1 β (интерлейкин бета), бактериальных липополисахаридов. Существует доказательство того, что NF-kb конститутивно активируется в опухолевых клетках (в сравнении с нормальными) и его высокий уровень коррелирует с меньшей выживаемостью больных [15].

Некоторые молекулярно-генетические особенности кишечного и диффузного типов рака желудка. К характерным проявлениям sporadического КРЖ относятся инактивация гена HMLH1, мутации в генах CDX2 (транскрипционный фактор кишечной дифференцировки эпителия), ps 2, RARB, HER-2/neu и других. Снижение экспрессии CDX2 при неполной кишечной метаплазии, дисплазии железистого эпителия и РЖ позволило предположить его антиканцерогенную роль, CDX2 взаимодействует также с генами опухолевой супрессии – APC, E-кадгерин и Bcl-2. При неполной (или толстокишечной) кишечной метаплазии, ассоциирующей с более высоким риском развития РЖ, выявлено снижение экспрессии CDX2 (снижение экспрессии CDX2 отмечается и при КРП) и сохранение экспрессии обоих желудочных (MUC 5AC и MUC6) и кишечного муцина (MUC 2) в отличие от полной кишечной метаплазии, характеризующейся только экспрессией кишечного муцина (MUC 2) и меньшим снижением экспрессии CDX2 [2; 11; 17]. Снижение экспрессии CDX2 в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером нарастающего риска опухолевой трансформации [11].

Амплификация c-met, кодирующего рецепторы к фактору роста гепатоцитов, встречается преимущественно при ДРЖ. Амплификация K-sam – онкогена, кодирующего рецепторы фактора роста фибро-

бластов, также характерна (32%) для ДРЖ и ухудшает его прогноз. Увеличение экспрессии c-met, белок которого является многофункциональным ядерным фосфопротеином, участвует в регуляции клеточного цикла и апоптозе, отмечается при высокодифференцированной аденокарциноме желудка [1].

COX2 – ключевой фермент образования простагландинов при метаболизме арахидоновой кислоты, его избыточная экспрессия определяется в различных опухолях. Катализируемый COX2 биосинтез простагландинов PGN2 и PGE2 ведет к увеличению пролиферативной активности опухолевых клеток, ингибированию апоптоза, неоангиогенезу и усилению клеточной инвазии. Экспрессия COX2 регистрируется уже при дисплазии и кишечной метаплазии и характерна для высоко и умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка [15].

Снижение пролиферативной активности опухолевых клеток расценивается как отражение эпителио-мезенхимального перехода, одним из ключевых моментов которого является изменение экспрессии TGF β , который увеличивает метастатический и инвазивный потенциал опухолевых клеток, их адгезивную и двигательную активность. TGF β снижает также пролиферативную активность клеток, чем, вероятно, и объясняется снижение экспрессии Ki67 при нарастании глубины опухолевой инвазии и может отражать нахождение клеток в более продвинутой фазе эпителио-мезенхимального перехода. При обоих типах РЖ обнаружена связь снижения пролиферативной активности (Ki67) с глубиной инвазии [16].

В целом, при аденокарциноме и ДРЖ исследована экспрессия более тысячи генов и определено столько же по разному экспрессирующих генов, что, согласно алгоритму экспрессии различных генных кластеров, позволяет разделить опухоли на две гистологические группы [8]. Так, при сравнительном исследовании 100 пар случаев опухоль-норма выявлены как известные ранее мутации (TP53, ARID1A, CDH1), так и новые – MUC6, CTNNA2, CL13, RNF43 и др., но только при ДРЖ в 14,3% случаев выявлены уникальные мутации гена RHOA, играющие ключевую роль в уклонении от апоптоза (anoikis), нарушении плотных контактов (adherens junction) и фокальной адгезии [19; 20].

Наибольшую корреляцию с гистотипом РЖ продемонстрировал тромбоспондин 4 (THBS4). Сверхэкспрессия THBS4 отмечена в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем опухоль, особенно в участках высокой плотности опухолевых клеток

и инвазивного роста. В неопуховом эпителии и при КРЖ такая экспрессия отсутствует. Тромбоспондин экспрессируется фибробластами, стимулированными опухолевыми клетками, и определяется только при ДРЖ [8].

В этой же работе показано, что различный характер и уровень экспрессии генов при КРЖ и ДРЖ свидетельствуют о развитии при этих типах различных биологических процессов. Гены, вовлекаемые в патогенез при КРЖ, связаны с процессами пролиферации и роста клеток, в то время как при ДРЖ преобладают процессы, связанные с экстрацеллюлярным матриксом и адгезией. В этом аспекте тромбоспондин 4 оказался самым мощным маркером ДРЖ [8].

В скirrрозном типе ДРЖ выявлена экспрессия TGF β -R-I, TGF β R-II и фосфо-Smad2. Как известно, TGF β 1 активизирует инвазию, миграцию опухолевых клеток и эпителио-мезенхимальный переход, а также активизирует активность RhoA и фосфорилирование миозина, но подавляет экспрессию ZO-2 и E-кадгерина [16].

Таким образом, в настоящее время РЖ рассматривается как гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, которые определяются субтипспецифическими эпигеномными изменениями и уникальными генетическими мутациями [9; 12; 15; 20]. Если в норме клеточный фенотип обеспечивается сложной сетью молекулярных взаимодействий, то при раке эта сеть нарушается и характеризуется нарастанием энтропии, или случайных взаимодействий белков [20; 22]. Понимание биологии рака формируется сегодня по пути интеграции данных геномной экспрессии с сетью молекулярных взаимодействий, определяющих фенотип болезни и разработку новой тактики лечения [22].

Список литературы

1. Белковец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Т. 62, № 2. – С. 56–64.
2. Завьялова М.В., Степанов И.В., Вторушин С.В., Григорьева Е.С., Августиневич А.В., Берестень С.Ф., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Экспрессионные характеристики диффузного и кишечного типов рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 51, № 3. – С. 67–73.
3. Зенюков А.С., Боровская Т.Ф., Стилиди И.С., Никулин М.П., Курпас Э.Х., Зенюкова Т.В., Беков С.В., Сагайдак С.Б. Экспрессия c-erbB-2 (HER2/neu) при раке желудка: клинико-морфологические особенности // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 5–10.
4. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 117–128.
5. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 565–570.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.
7. Choi In-Seon, Wu Tsung-Teh. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis // Cell Research. – 2005. – № 15. – P. 247–254.
8. Förster S., Gretscher S., Jöns T., Yashiro M., Kemmer W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // Modern Pathology. – 2011. – Vol. 24, № 10. – P. 1390–1403.
9. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability [Электронный ресурс] // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/> (дата обращения 31.01.2015).
10. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetic and epigenetic // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 673–680.
11. Liu Q., Teh M., Ito K., Shah N., Ito Y., Yeon K.G. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // Modern Pathology. – 2007. – Vol. 20, № 12. – P. 1286–1297.
12. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – № 11. – P. 664–674.
13. Park J., Song S-H., Kim T.Y., Choi M-C., Jong H-S, Lee J.W., Kim T-Y, Lee J. W., Kim N. K., Kim W-H., Bang Y-J. Aberrant methylation of integrin $\alpha 4$ gene in human gastric cancer cells // Oncogene. – 2004. – № 23. – P. 3474–3480.
14. Rocco A., Compare D., Liquori E., Cianflone A., Pirozzi G., Tirino V., Bertoni A., Santoriello M., Garbi C., D'Armiento M., Stabino S., Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells // Laboratory Investigation. – 2012. – Vol. 92, № 10. – P. 1407–1418.
15. Shi J., Qu Y.P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // World Journal Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13804–13819.
16. Shinto O., Yashiro M., Kawajiri H., Shimizu K., Shimizu T., Miwa A., Hirakawa K. Inhibitory effect of a TGF β receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cell // British Journal of Cancer. – 2010. – № 102. – P. 844–851.
17. Sugai T., Habano W., Uesugi N.A., Jao Y-F., Nakamura S., Ave K., Takagane A., Terashima M. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancer – a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas // Modern Pathology. – 2004. – Vol. 17, № 10. – P. 1223–1234.
18. Wadhwa R., Song S., Lee J.S., Yao Y., Wei Q., Ajani J.A. Gastric cancer – molecular and clinical dimensions // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2013. Vol. 11, № 10. – P. 643–655.
19. Wang K., Junsuo K., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // Nature Genetics. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 1219–1223.
20. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 573–582.
21. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S.B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // Oncogene. – 2006. – № 25. – P. 2666–2673.
22. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks

[Электронный ресурс] // Scientific Reports. – 2012. – Vol. 2, № 802. URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038%2Fsrep00802> (дата обращения 31.01.2015).

23. Wu W.K., Lee C.W., Cho C.H., Fan D., Wu K., Yu J. Micro RNA dysregulation in gastric cancer a new player enter the game // *Oncogene*. – 2010. – № 29. – P. 5761–5771.

References

1. Belkovec A.V., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Rak zheludka: sovremen-nye molekulyarno-geneticheskie dannye (obzor literatury) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. T. 62, no. 2. pp. 56–64.

2. Zavjalova M.V., Stepanov I.V., Vtorushin S.V., Grigoreva E.S., Avgustino-vich A.V., Beresten S.F., Afanasev S.G., Cherdynceva N.V., Perelmutter V.M. Jekspressi-onnye harakteristiki diffuznogo i kishhechnogo tipov raka zheludka // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. T. 51, no. 3. pp. 67–73.

3. Zenjukov A.S., Borovskaja T.F., Stilidi I.S., Nikulin M.P., Kurpas Je.H., Zenjukova T.V., Bekov S.V., Sagajdak S.B. Jekspressija s-erb-2 (NER2/neu) pri rake zheludka: kliniko-morfologicheskie osobennosti // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. T. 43, no. 1. pp. 5–10.

4. Imjanitov E.N. Molekuljarnye mehanizmy opuholevogo rosta // *Voprosy onkologii*. 2010. T. 56, no. 2. pp. 117–128.

5. Merabishvili V.M. Analiticheskaja jepidemiologija raka zheludka // *Voprosy onkologii*. 2013. no. 5. pp. 565–570.

6. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost i smertnost). M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 289 p.

7. Choi In-Seon, Wu Tsung-Teh. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis // *Cell Research*. 2005. no. 15. pp. 247–254.

8. Förster S., Gretscher S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // *Modern Pathology*. 2011. Vol. 24, no. 10. pp. 1390–1403.

9. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability [Elektronnyj resurs] // *The Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/> (data obrashhenija 31.01.2015).

10. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetic and epigenetic // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29, no. 4. pp. 673–680.

11. Liu Q., Teh M., Ito K., Shah N., Ito Y., Yeon K.G. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20, no. 12. pp. 1286–1297.

12. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014. no. 11. pp. 664–674.

13. Park J., Song S-H., Kim T.Y., Choi M-C., Jong H-S, Lee J.W., Kim T-Y, Lee J. W., Kim N. K., Kim W-H., Bang Y-J. Aberrant methylation of integrin $\alpha 4$ gene in human gastric cancer cells // *On-cogene*. 2004. no. 23. pp. 3474–3480.

14. Rocco A., Compare D., Liquori E., Cianflone A., Pirozzi G., Tirino V., Berton A., Santoriello M., Garbi C., D'Armiento M., Stabino S., Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells // *Laboratory Investigation*. 2012. Vol. 92, no. 10. pp. 1407–1418.

15. Shi J., Qu Y.P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // *World Journal Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, no. 38. pp. 13804–13819.

16. Shinto O., Yashiro M., Kawajiri H., Shimizu K., Shimizu T., Miwa A., Hirakawa K. Inhibitory effect of a TGF β receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cell // *British Journal of Cancer*. 2010. no. 102. pp. 844–851.

17. Sugai T., Habano W., Uesugi N.A., Jao Y-F., Nakamura S., Ave K., Takagane A., Terashima M. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancer a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas // *Modern Pathology*. 2004. Vol. 17, no. 10. pp. 1223–1234.

18. Wadhwa R., Song S., Lee J.S., Yao Y., Wei Q., Ajani J.A. Gastric cancer molecular and clinical dimensions // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013. Vol. 11, no. 10. pp. 643–655.

19. Wang K., Junsuo K., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, no. 12. pp. 1219–1223.

20. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // *Nature Genetics*. 2014. Vol. 46, no. 6. pp. 573–582.

21. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S.B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // *Oncogene*. 2006. no. 25. pp. 2666–2673.

22. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks [Elektronnyj resurs] // *Scientific Reports*. 2012. Vol. 2, no. 802. URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038%2Fsrep00802> (data obrashhenija 31.01.2015).

23. Wu W.K., Lee C.W., Cho C.H., Fan D., Wu K., Yu J. Micro RNA dysregulation in gastric cancer a new player enter the game // *Oncogene*. 2010. no. 29. pp. 5761–5771.

Рецензенты:

Котляров Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии», г. Ханты-Мансийск;

Парсаданян А.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии по курсу «Онкология» медицинского института ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», главный внештатный специалист по онкологии бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», врач-онколог, г. Сургут.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме неперебиваемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KN	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ» автора публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья не была ранее опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

- копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подписью руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;
- копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: **ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.**

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiy Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ

АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:
 - необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;
 - не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);
 - вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;
 - текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;
 - необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);
 - стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtdkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).
2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и приставной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

***В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николяямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1250 рублей

Для юридических лиц – 2250 рублей

Для иностранных ученых – 2250 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания		
	Сч. №	40702810956000004029
	БИК	046311649
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов		
	к/с	30101810500000000649

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.